

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Vergleichende cytologische Untersuchungen
über Entwicklung und Wachstumsverlauf
heterotransplantabler Impfgeschwülste**

INAUGURAL-DISSERTATION

vorgelegt von

KURT PIELSTICKER

aus Straubing

Kurt Pielsticker

Vergleichende cytologische Untersuchungen über Entwicklung
und Wachstumsverlauf heterotransplantabler Impfgeschwülste



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER

**Vergleichende cytologische Untersuchungen
über Entwicklung und Wachstumsverlauf
heterotransplantabler Impfgeschwülste**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kurt PIELSTICKER

aus Straubing

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. H. WRBA
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. BÜNGELER
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER
Tag der mündlichen Prüfung:	5. 4. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	7
MATERIAL UND METHODE	8
ERGEBNISSE	11
A) WALKER-Aszites-Carzinom	11
I. Allgemeine Beschreibung der Morphologie	11
II. Veränderungen im Wachstumsverlauf	16
1. Ergebnisse in Tabellenform	16
2. Pathologische Mitosen	22
3. Mitosen	25
4. Regressionserscheinungen des Tumor	27
5. Mehrkernige Zellen	31
6. Zell- und Kerngröße	32
7. Zellgehalt des Aszites	33
III. Charakteristika der einzelnen Unterlinien	34
1. Beschaffenheit der Aszitesflüssigkeit	34
2. Zellgehalt der Aszitesflüssigkeit	35
3. Mehrkernige Zellen	35
4. Multipolare Mitosen	36
B) ZAJDELA-Aszites-Hepatom	37
I. Allgemeine Beschreibung der Morphologie	37
II. Veränderungen im Wachstumsverlauf	42
1. Ergebnisse in Tabellenform	42
2. Pathologische Mitosen	47
3. Mitosen	48
4. Regressionserscheinungen des Tumor	49
5. Mehrkernige Zellen	54
6. Zellgehalt des Aszites	55

	Seite
III. Charakteristika der einzelnen Unterlinien	56
1. Beschaffenheit der Aszitesflüssigkeit	56
2. Zellgehalt der Aszitesflüssigkeit	56
3. Mehrkernige Zellen	56
4. Multipolare Mitosen	56
C) Für die Trägartierart typische, tumorunabhängige Ergebnisse . . .	57
DISKUSSION	58
A) Beziehungen zwischen biologischem Verhalten und morpho- logischen Veränderungen	58
B) Bedeutung der Tumorregression	60
C) Wertung einzelner Regressionserscheinungen	62
D) Vom Trägartier bestimmte Charakteristika der Aszites- Tumoren	63
ZUSAMMENFASSUNG	68
LITERATURANGABEN	69

EINLEITUNG

Transplantation bedeutet für den Empfänger Auseinandersetzung mit einem fremden Gewebe, er reagiert. Für das Transplantat bedeutet sie Konfrontation mit einem neuen Milieu und Auseinandersetzung mit der Reaktion des Empfängers. Handelt es sich beim Transplantat um so heterogene Zellpopulationen wie manche Aszites-Tumoren sie darstellen, so wird es Zellen geben, die sich unter den gegebenen Bedingungen behaupten und andere die zugrunde gehen. Zwei grundsätzliche Probleme ergeben sich hieraus: wie verläuft die Entwicklung des Transplantats, sein Wachstum und wie macht sich die erwähnte Auslese bemerkbar.

Die Entwicklung des Transplantats wird bestimmt sein durch seine eigene Anpassung und die Reaktion des Empfängers. Beides sind keine stationären Gegebenheiten, sie ändern sich mit der Zeit. Für die hier zu besprechenden Aszites-Impftumoren bedeutet dies, den mitbestimmenden Faktor Zeit zu berücksichtigen, indem in zeitlich verschiedenen Abständen nach der Implantation untersucht wird.

Während also das Wachstum der Tumoren aus sich wandelnden Bildern erfaßt werden soll, interessiert in bezug auf die Beeinflussung der Zellmorphologie durch Selektionierung das endgültige Ergebnis. Da es sich im Folgenden um eine lichtmikroskopische Untersuchung handelt ist festzustellen, inwieweit die durch verschiedene Trägartierarten variierten Bedingungen morphologisch faßbare Veränderungen der Tumorzellen bewirken.

MATERIAL UND METHODE

Das Untersuchungsgut umfaßte eine Unterlinie des WALKER-Carzinom in Aszitesform und das ZAJDELA-Aszites-Hepatom. Beim WALKER-Carzinom handelt es sich ursprünglich um ein Mamma-Carzinom der Ratte, das 1928 von WALKER gewonnen und 1936 von WARREN und GATES in Aszitesform überführt wurde. Seitdem wird es auf der ganzen Welt in zahlreichen soliden Unterlinien gehalten. Hier wurde der Stamm „W“ untersucht, der vor zehn Jahren am hiesigen Institut in die Aszitesform übergeführt und mit Erfolg auf Maus und Goldhamster überimpft wurde; hierdurch entstehen die Unterlinien „MW“ bzw. „GW“. Bei Ratte und Maus gelangten die Passagen 100—145 bzw. 10—90 zur Untersuchung, beim Goldhamster die Passagen 1—52*.

Auch das ZAJDELA-Aszites-Hepatom ist ein Rattentumor. Bei der Entwicklung maligner Hepatome durch Buttergelb entsteht gelegentlich Tumoraszites, der sich übertragen läßt. Auf die gleiche Weise wurde das hier vorliegende Hepatom von ZAJDELA erzeugt. Seit etwa fünf Jahren wird es im hiesigen Tierlabor als Stamm „H“ auf der Ratte und als Stamm „HH“ auf Goldhamstern gehalten. Eine Übertragung auf die Maus erwies sich als unmöglich. Die Untersuchung bezieht sich bei der Ratte auf die 130.—170. Passage, beim Hamster auf die Passagen 1—27*.

Für Rattentumoren wurden einheitlich für eine Passage Wurfgeschwister eines in Bruder-Schwester-Kreuzung gehaltenen Sprague-Dawley-Stammes und Wurfgeschwister oder zumindest gleich alte und gleichgeschlechtliche Tiere einer einheitlichen Versuchstier-Züchtung verwendet. Die Tiere wogen bei der Beimpfung im allgemeinen um 180 g. Die Mäuse entstammten der NMRI-Linie aus der gleichen Versuchstieranstalt; bei der Tumorumplantation betrug ihr Gewicht 20 g. Auch die für eine Passage verwendeten Mäuse waren entweder wurfverwandt oder zumindest gleich alt und gleichgeschlechtlich. Da erbreine Goldhamster nicht verfügbar sind, mußten sie aus verschiedenen Zuchten herangezogen werden. Auch in diesem Fall wur-

* Infolge der Instabilität sowohl des WALKER-Aszites-Carzinom als auch des Hepatom auf Goldhamstern, gelang es nicht, ausschließlich Passagen über zehn zu untersuchen; dies wäre wegen der erst dann sicher anzunehmenden Konstanz erwünscht. Während beim Hepatom 30 % der untersuchten Hamstertumoren aus Passagen unter zehn stammten, waren es beim WALKER-Carzinom beinahe 50 %.

den einheitlich für eine Passage gleichgeschlechtliche und gleich alte Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 75 g verwendet.

Grundsätzlich wurden bei allen Tieren 0,5 ml Tumormaterial überimpft. Der Zeitpunkt der Transplantation lag jeweils zwischen 8.00—10.00. Bei jeder Transplantation wurden die Zellzahl in der Zählkammer nach THOMAE bestimmt und zwei Ausstriche angefertigt, die durch Lufttrocknung fixiert und nach FEULGEN gefärbt wurden; eine Gegenfärbung des Cytoplasma erfolgte mit 1 % iger wässriger Lichtgrünlösung. Die cytologische Auswertung geschah durch Differenzierung von durchschnittlich 4 000 Zellen je Tumor aus beiden Ausstrichen. Um möglichst gleichmäßig den ganzen Ausstrich zu erfassen, wurde das Präparat von einem zum anderen Ende in meanderförmiger Linie durchuntersucht. Differenziert wurde nach Zahl und Stadien der Mitosen, nach verschiedenen Formen der pathologischen Mitose, nekrotischen und mehrkernigen Zellen, sowie sonstigen auffallenden Zellformen (z. B. Siegelring-Zellen); außerdem wurde auf Form und Lage des Zellkerns geachtet. Genauer einzugehen ist dabei auf die Bezeichnung „nekrotische Zelle“. Die methodische Unsicherheit wird im Diskussionsteil näher erläutert, hier sollen nur die Kriterien angeführt werden, die der Diagnose „nekrotische Zelle“ zugrunde gelegt wurden. Im Vordergrund standen Veränderungen am Zellkern wie Homogenisierung des Karyoplasma, Verdichtung und Verklumpung des Chromatin, Fältelung der Kernwand und Schrumpfung des Kerns insgesamt; diese Befunde wurden als beginnende oder abgelaufene Pyknose des Zellkerns gedeutet. Außerdem wurden auch solche Zellen als nekrotisch betrachtet, deren Kern im Sinne der Karyorhexis zerfallen oder nur sehr schattenhaft angefärbt war. Veränderungen im Cytoplasma wie schollige Struktur, starke Vakuolisierung und geringe Anfärbbarkeit wurden nur zusätzlich bewertet; ohne die beschriebenen Kernveränderungen wurden davon betroffene Zellen als vital betrachtet.

Die beim WALKER-Aszites-Carzinom durchgeführte vergleichende Messung des Zell- und Kerndurchmessers — beim ZAJDELA-Aszites-Hepatom war dies infolge der typischen Zellzusammenballung nicht möglich — erfolgte durch Zeichnung einzeln liegender Tumorzellen mittels einer Zeicheneinrichtung am Mikroskop; anschließend wurden die Durchmesser der gezeichneten Zellen und ihrer Kerne gemessen. Die durch Mikroskop-Optik und Zeichentubus bedingte Gesamtvergrößerung betrug dabei 1 500. Insgesamt wurden 3 300 Zellen des WALKER-Carzinom auf diese Art gemessen, also 1 100 von jeder Trägartierart.

Die Auswertung erfolgte in Abhängigkeit vom physikalischen, zeitlich bestimmbaren Alter des Tumor; dieses lag bei den hier untersuchten Tumoren zwischen zwei und 24 Tagen; danach wurden die Tiere getötet und Aszitesflüssigkeit durch Punktion des freigelegten Peritoneum gewonnen. Der Wachstumsverlauf wurde durch Untersuchung verschiedener Tumorpassagen, deren Alter jeweils um 24 Stunden differierte, verfolgt. Bei einer Wachstumsdauer zwischen drei und sieben Tagen wurden pro Tumor, Tierart und Tag durchschnittlich neun verschiedene Passagen ausgewertet; von jüngeren oder älteren Tumoren konnten infolge der bei den einzelnen Tierarten verschieden langen Wachstumsdauer nicht von allen Trägartierarten genügend Präparate gewonnen werden. Tumoren, die älter als zehn Tage waren, wurden wegen ihrer Seltenheit nicht mehr zu Altersgruppen zusammengefaßt und zahlenmäßig ausgewertet.

Insgesamt wurden vom WALKER-Carzinom 200 verschiedene Passagen untersucht, beim ZAJDELA-Hepatom waren es 152; die Verteilung auf die einzelnen Trägartierarten gibt folgende Tabelle an.

	Ratte	Maus	Hamster
WALKER	51	94	55
HEPATOM	93	—	59

Tabelle 1: Zahl der untersuchten Passagen

ERGEBNISSE

A) WALKER-Aszites-Carzinom

I. *Allgemeine Beschreibung der Morphologie*

Die Form aller WALKER-Carzinom-Zellen ist, wie für Aszitestumoren typisch rundlich. Die Zellen liegen häufig völlig isoliert, manchmal aber auch paarweise oder in Vierergruppen nebeneinander; richtiggehende Zellverbände entstehen dabei niemals. Während beim Tumor der Maus fast ausschließlich die WALKER-Carzinom-Zellen das Bild beherrschen, treten bei Ratte und Goldhamster die Blutzellen, vor allem Erythrozyten stark in den Vordergrund; allerdings liegen sie im Ausstrichpräparat vom Goldhamster-Aszites meist einzeln, mehr oder weniger dicht nebeneinander, bei der Ratte, oft sogenannte „Geldrollen“ bildend, übereinander (Abb. 1, 2, 3). Im Gegensatz zu der gleichmäßig runden Form der Zellen wechselt ihre Größe ziemlich stark; neben sehr kleinen Zellen, die oft schwer von Granulo- und Monocyten zu unterscheiden sind, fallen vor allem die meist mehrkernigen Riesenzellen auf; ihr Durchmesser beträgt in der Regel das drei- bis sechsfache normal großer Zellen (Abb. 4). Die Zellmembran ist im fixierten Bild schwer zu beurteilen, die Zellbegrenzung ist aber regelmäßig; kernlose Cytoplasmaausstülpungen kommen praktisch nicht vor, während hantelförmige Kerne oder Kernsprossungen zu Ausbuchtungen der Zellwand führen können.

Das mit Lichtgrün gefärbte Cytoplasma erscheint gleichmäßig fein granuliert; besondere Strukturen fallen auch bei stärkerer Vergrößerung nicht auf. In den Zellen älterer Tumoren dagegen, treten im Cytoplasma nicht färbbare Bläschen auf, die später näher beschrieben werden.

Untersuchungen über Form und Lage des Zellkerns ergaben vor allem in bezug auf die Lage eine ziemliche Übereinstimmung bei allen drei Trägartierarten; randständige Kerne waren vier- bis fünfmal häufiger zu finden als im Zellzentrum liegende. Die Form der Kerne war bei Maus und Hamster im Durchschnitt gleich, nierenförmige Kerne überwogen runde oder ovale Formen um das zwei- bis dreifache, während im Tumor der Ratte beinahe ebensoviele runde wie andere Kernformen vorzukommen scheinen; die nur zweidimensionale Beobachtung macht eine eindeutige Beurteilung allerdings unmöglich. Abweichungen von den geschilderten Kerntypen findet man bei allen drei Trägartierarten, bevorzugt aber bei der Maus; hier treten Kernsprossungen und -einschnürungen am häufigsten auf. Solche Einschnürungen gehen oft sehr tief und schneiden so Kernteilchen

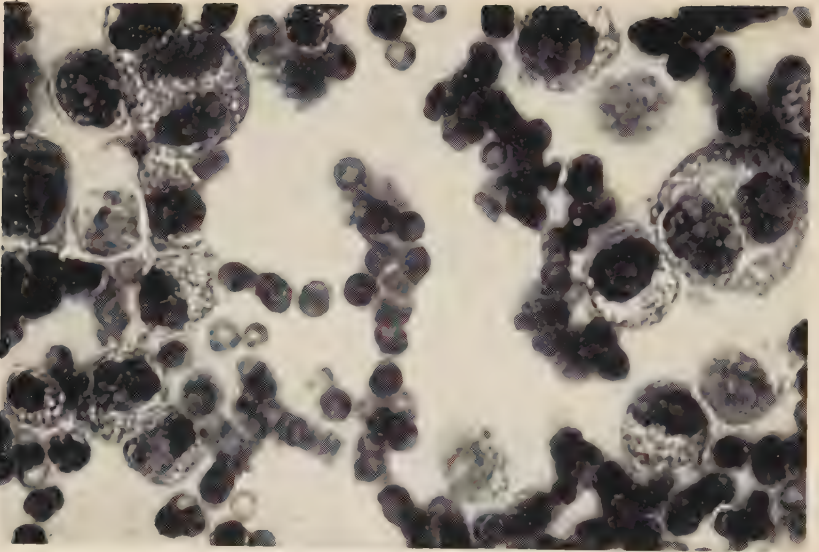


Abb. 1: WALKER-Aszites-Carzinom der Ratte



Abb. 2: WALKER-Aszites-Carzinom der Maus

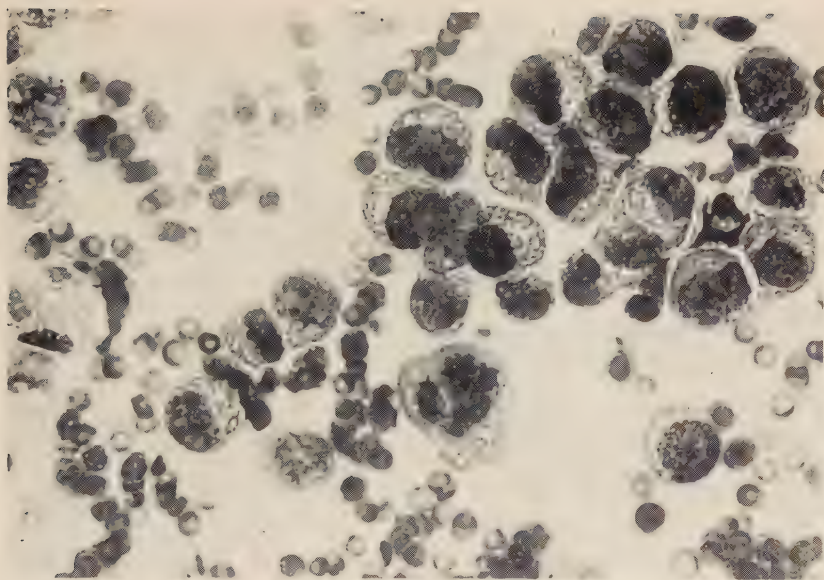


Abb. 3: WALKER-Aszites-Carzinom des Goldhamsters



Abb. 4: Riesenzelle

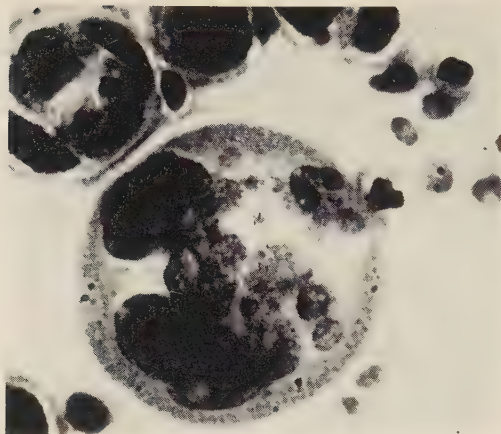


Abb. 5: Kernpolymorphismus

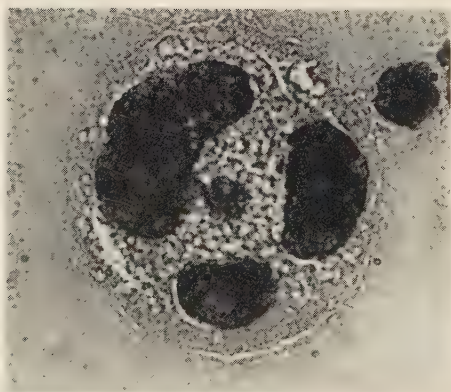


Abb. 6: Kernsprossung

beinahe ab. Durch mehrere Einschnürungen an einem Kern entstehen so bizarre Formen, daß eine Differenzierung in ein- und mehrkernige Zellen oft nicht möglich ist (Abb. 5). Diesem sogenannten „Kernpolymorphismus“ begegnet man vor allem in besonders großen Zellen, während einfache Einbuchtungen und einzelne Kernknospen bei Zellen jeglicher Größe zu finden sind (Abb. 6).

Bei der Beobachtung der Nucleolen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Trägertierarten. Meist lagen sie der Kernmembran an, in seltenen Fällen waren sie in Ausstülpungen des Kerns verlagert. Mehrere Nucleolen in einem Zellkern bildeten zwar keine Seltenheit, doch traten sie weitaus häufiger nur in der Einzahl auf. Ihre Zahl war dabei, wie zu erwarten von der Größe des Kerns abhängig; sie traten um so zahlreicher auf, je größer der Kern war. Während bei einzelnen Nucleolen die Größe ziemlich gleichmäßig war, ihr Durchmesser schwankte etwa zwischen $\frac{1}{3}$ und $\frac{1}{4}$ des Kerndurchmessers, zeigten mehrere Nucleolen in einem Kern untereinander immer stärkere Größenunterschiede. Mehrkernige Zellen mit mehreren gleichgroßen Kernen enthielten fast immer einen Nucleolus je Kern; in Zellen mit Nebenkernen fanden sich Nucleolen dagegen nur im Hauptkern. In den vor allem im WALKER-Aszites-Carzinom der Maus auftretenden hantelförmigen Zellkernen lag häufig in jedem der beiden Hantelpole ein Kernkörperchen. Die Form der Nucleolen war in der Regel rund oder oval, bei Ratte und Hamster aber nicht gerade selten unregelmäßig mit Einziehungen und Ausstülpungen. Ihre Begrenzung war, wie für die FEULGEN-Färbung typisch membranartig; ihr Inhalt optisch leer und soweit erkennbar ohne besondere Strukturen; Nucleolini waren nicht zu sehen.

II. Veränderungen im Wachstumsverlauf

1. Ergebnisse in Tabellenform

Zunächst seien die bei den einzelnen Trägartieren ermittelten Werte, soweit sie die Mitoserate und die Anzahl nekrotischer Tumorzellen betreffen, in Tabellenform zusammengestellt.

Lebensdauer in Tagen	Passage	Mitosen pro 1000 Z.	Path. Mitosen	Nekrosen pro 1000 Z.
3	W 121	23.5	55.3 (13.0)	476
3	W 121	41.5	40 (16.5)	146
3	W 101	24.0	23 (5.5)	348
3	W 111	31.5	29 (9.0)	222
3	W 114	35.0	37 (13.0)	142
3	W 123	44.0	38 (16.6)	258
3	W 128	40.5	15 (6.0)	133
3	W 129	43.5	20 (8.5)	170
3	W 139	38.5	21 (8.0)	110
3	W 143	32.5	18 (6.0)	66
Mittelwert	W III	35.5	29 % (10.2)	207
4	W 100	30.0	18 (5.5)	140
4	W 100	34.5	35 (12.0)	320
4	W 122	32.0	19 (6.0)	156
4	W 122	32.5	45 (14.5)	246
4	W 124	46.5	26 (12.0)	120
4	W 126	18.5	22 (4.0)	107
4	W 133	42.5	45 (19.0)	238
4	W 138	23.5	21 (5.0)	61
Mittelwert	W IV	32.5	30 % (9.8)	174
5	W 103	16.5	27 (4.5)	156
5	W 110	26.0	23 (6.0)	118
5	W 112	5.5	27 (1.5)	124
5	W 122	7.5	47 (3.5)	198
5	W 124	23.5	28 (6.5)	133
5	W 125	40.5	38 (15.5)	69

5	W 126	25.0	34	(8.5)	271
5	W 127	21.0	26	(5.5)	111
5	W 139	—	—	(—)	174
5	W 115	16.0	63	(10.0)	162
Mittelwert	W V	18.2	34 %	(6.2)	152
6	W 103	39.5	30	(12.0)	163
6	W 110	18.0	50	(9.0)	578
6	W 110	11.5	48	(5.5)	226
6	W 111	12.5	24	(3.0)	134
6	W 112	6.5	38	(2.5)	61
6	W 136	16.0	38	(6.0)	225
6	W 137	18.5	38	(7.0)	126
6	W 138	3.0	33	(1.0)	125
6	W 107	7.0	57	(4.0)	483
6	W 139	16.0	31	(5.0)	97
6	W 140	23.7	16	(3.7)	130
Mittelwert	W VI	15.7	34 %	(5.3)	213
7	W 105	8.0	56	(4.5)	152
7	W 132	25.5	41	(10.5)	109
7	W 134	10.5	43	(4.5)	175
7	W 134	12.5	52	(6.5)	175
7	W 135	18.0	56	(10.0)	194
7	W 144	14.5	28	(4.0)	104
7	W 135	8.0	56	(4.5)	167
7	W 106	3.0	33	(1.0)	622
Mittelwert	W VII	12.5	45 %	(5.7)	212

Tabelle 2 a: WALKER-Aszites-Carzinom der Ratte.

Mitosen und nekrotische Zellen in Abhängigkeit von der Wachstumsdauer; die angegebenen Werte beziehen sich jeweils auf 1 000 Tumorzellen. Die pathologischen Mitosen sind in Prozent der jeweiligen Gesamtmitosen angegeben; in Klammern der absolute Anteil pathologischer Mitosen pro 1 000 Tumorzellen. Die Anzahl der jeweils durchlaufenden Transplantationen ist aus den in der Spalte „Passage“ angegebenen Zahlen ersichtlich.

Lebensdauer in Tagen	Passage	Mitosen pro 1000 Z.	Path. Mitosen	Nekrosen pro 1000 Z.
2	MW 34	20	25 (5)	72
2	MW 37	28.5	14 (2.5)	50
Mittelwert	MW II	24	15 (3.6)	61
3	MW 15	26	19 (3)	135
3	MW 26	35.5	25 (9)	102
3	MW 28	15.5	6 (1)	54
3	MW 28	19	11 (2)	203
3	MW 37	48.5	15 (7.5)	221
3	MW 46	19	5 (1)	184
Mittelwert	MW III	27.3	15 (4)	150
4	MW 12	7	7 (0.5)	68
4	MW 19	15.5	19 (3)	354
4	MW 26	25	16 (4)	179
4	MW 27	18	22 (4)	237
4	MW 28	23.5	9 (2)	41
4	MW 36	24.5	8 (2)	43
4	MW 38	53	16 (8.5)	47
4	MW 40	35.5	11 (4)	36
Mittelwert	MW IV	25.3	14 (3.5)	126
5	MW 20	17.5	26 (4.5)	77
5	MW 22	34	26 (9)	344
5	MW 24	36	29 (10.5)	248
5	MW 27	24.5	10 (2.5)	85
5	MW 34	9	11 (1)	58
5	MW 40	36.5	22 (8)	64
5	MW 44	14	4 (0.5)	47
5	MW 40	41	11 (4.5)	84
Mittelwert	MW V	26.6	21 (5.6)	126
6	MW 15	22	25 (5.5)	194
6	MW 17	12.5	12 (1.5)	121
6	MW 23	26	23 (6)	131

6	MW 24	21.5	19	(4)	61
6	MW 26	28.5	28	(8)	90
6	MW 25	7.5	33	(2.5)	104
6	MW 39	23	17	(4)	64
6	MW 42	36	14	(5)	94
Mittelwert	MW VI	22.1	20	(4.5)	107
7	MW 11	16.5	—	(—)	86
7	MW 12	24	4	(1)	58
7	MW 18	4	13	(0.5)	158
7	MW 21	18	11	(2)	71
7	MW 14	21.5	21	(4.5)	115
7	MW 41	46	7	(3)	76
7	MW 45	5	40	(2)	53
7	MW 22	—	—	(—)	976
7	MW 42	20	65	(13)	71
Mittelwert	MW VII	17.2	17	(2.9)	185
8	MW 17	5	30	(1.5)	182
8	MW 37	19.5	16	(3)	115
8	MW 38	15.5	13	(2)	99
8	MW 39	13.5	11	(1.5)	268
8	MW 47	24.5	55	(13.5)	198
8	MW 51	23	13	(3)	98
8	MW 51	17	15	(2.5)	24
8	MW 83	11	18	(5)	166
Mittelwert	MW VIII	16.1	25	(4)	144
9	MW 42	3.7	54	(2)	221
9	MW 49	24.3	66	(16)	209
9	MW 80	8	41	(3.3)	182
9	MW 80	18.3	67	(12.3)	274
9	MW 81	29.3	51	(15)	149
9	MW 81	11.3	47	(5.3)	158
9	MW 81	3	43	(1.3)	502
9	MW 21	2	100	(2)	995
9	MW 15	3	67	(2)	942
Mittelwert	MW IX	11.4	58	(6.6)	403

10	MW 21	1.7	59	(1)	274
10	MW 21	5.7	12	(0.7)	165
10	MW 51	14.7	52	(7.7)	238
10	MW 80	14.3	70	(10)	322
10	MW 82	13	72	(9.3)	380
10	MW 83	21.3	72	(15.3)	259
10	MW 87	5.7	100	(5.7)	839
10	MW 87	9.7	79	(7.7)	854
10	MW 88	4	75	(3)	888
10	MW 25	3	67	(2)	884
Mittelwert	MW X	9.3	67	(6.2)	510

Tabelle 2 b: WALKER-Aszites-Carzinom auf Mäusen.

Lebensdauer in Tagen	Passage	Mitosen pro 1000 Z.	Path. Mitosen	Nekrosen pro 1000 Z.
2	GW 1	34	29 (10.0)	112
2	GW 2	25	38 (9.5)	79
2	GW 1	28	34 (9.5)	234
2	GW 10	21	67 (14.0)	604
2	GW 31	9.5	95 (9.0)	810
2	GW 32	25.5	43 (11.0)	212
2	GW 3	14	14 (2.0)	139
2	GW 4	21.5	14 (3.0)	133
Mittelwert	GW II	22.5	38 % (8.5)	290
3	GW 3	21	43 (9.0)	99
3	GW 4	29	47 (13.5)	95
3	GW 8	40.5	35 (14.0)	130
3	GW 15	39	35 (13.5)	169
3	GW 51	9	6 (0.5)	59
3	GW 52	5	20 (1.0)	907
3	GW 2	14	29 (4.0)	401
3	GW 5	36	29 (10.5)	107
3	GW 10	17.5	37 (6.5)	118
Mittelwert	GW III	23.5	34 % (8.0)	226

4	GW 6	23.8	45	(10.8)	250
4	GW 2	15.5	19	(3.0)	164
4	GW 10	14.5	24	(3.5)	116
4	GW 22	33.5	43	(14.5)	234
4	GW 27	15.5	39	(6.0)	83
4	GW 2	19.5	46	(9.0)	237
4	GW 3	2	—	(—)	103
4	GW 4	17.5	43	(7.5)	126
4	GW 4	24.5	43	(10.5)	99
Mittelwert	GW IV	18.5	39 ‰	(7.2)	157
5	GW 1	28.5	58	(16.5)	143
5	GW 2	23.0	59	(13.5)	166
5	GW 5	9.0	39	(3.5)	183
5	GW 7	30.5	41	(12.5)	119
5	GW 16	27.0	43	(11.5)	323
5	GW 33	22.5	33	(7.5)	88
5	GW 1	36.0	36	(13.0)	180
5	GW 14	3.0	100	(3.0)	900
5	GW 3	22.3	43	(9.6)	146
5	GW 6	14.5	37	(5.3)	186
5	GW 14	10.5	38	(4.0)	222
Mittelwert	GW V	20.6	44 ‰	(9.0)	242
6	GW 5	43	45	(19.5)	316
6	GW 9	28.5	56	(16.0)	322
6	GW 17	29	59	(17.0)	196
6	GW 18	29.5	37	(11.0)	196
6	GW 52	14	75	(10.5)	824
6	GW 6	8	41	(3.3)	350
6	GW 3	3	100	(3.0)	984
6	GW 5	—	—	(—)	1000
6	GW 6	—	—	(—)	1000
6	GW 52	2	50	(1.0)	857
Mittelwert	GW VI	15.7	52	(8.1)	605
7	GW 27	13.5	37	(5.0)	177
7	GW 44	16.5	42	(7.0)	273

7	GW 3	1.0	—	(—)	990
7	GW 6	—	—	(—)	998
7	GW 20	—	—	(—)	1000
7	GW 20	13.6	71	(9.6)	438
Mittelwert	GW VII	7.4	49 %	(3.6)	646

Tabelle 2 c: WALKER-Aszites-Carzinom des Goldhamsters.

2. Pathologische Mitosen

Die in den Tabellen zusammenfassend als „pathologische Mitosen“ bezeichneten Störungen im Teilungsablauf setzen sich aus verschiedenen, genauer zu beschreibenden Arten zusammen.

Im Vordergrund stehen dabei Verklumpungen und Verklebungen offenbar gequollener Chromosomen, die unterschiedslos bei allen drei Trägartierarten mit zunehmendem Alter des Tumor häufiger werden. Die Chromosomen werden dicker, kleinere runden sich ab und die Struktur geht verloren, sie zeigen ein glasiges, homogen gefärbtes Bild. Parallel dazu kommt es zu Verklebungen der Kernschleifen untereinander, so daß einzelne nicht mehr unterscheidbar sind und so eine Metaphasenplatte einem unregelmäßigen Körper gleicht (Abb. 7).

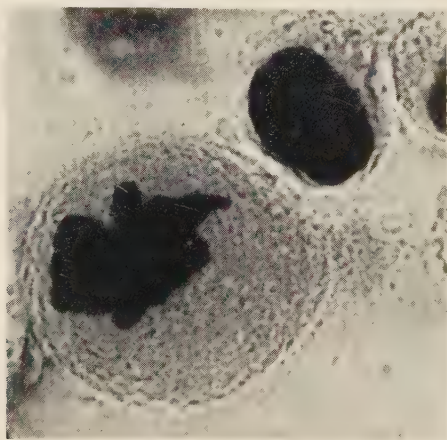


Abb. 7: Chromosomenverklumpung

Häufig werden Verklumpung der Chromosomen auch beim Auseinanderweichen der gerade entstandenen Chromosomensätze sichtbar; sie führen dann zu Brückenbildung in Ana- oder Telophase, wobei solche Brücken in seltenen Fällen auch nach weitgehender Durchschnürung des Cytoplasmas bestehen bleiben können; meist aber reißt einer der lang ausgezogenen Chromosomenschenkel vorher ab (Abb. 8).

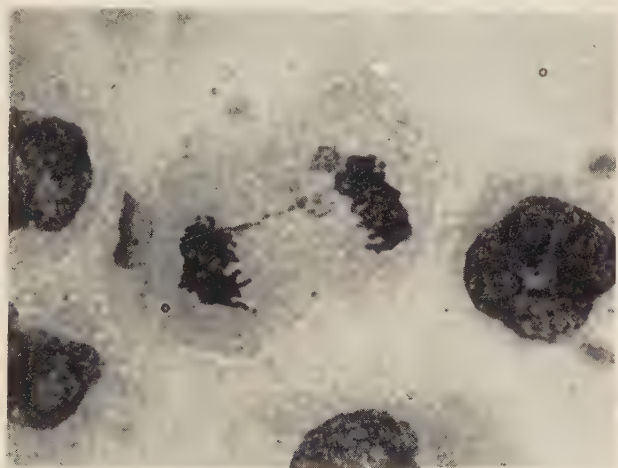


Abb. 8: Brückenbildung in der Telophase

Um eine Teilungsstörung, die vom Wachstumsalter des Tumor unabhängig ist und wiederum bei allen drei Tierarten mit gleicher Häufigkeit auftritt, handelt es sich bei der Versprengung oder Ausstoßung einzelner Chromosomen. Diese Abspaltungen sind zwar in der Metaphase weitaus am häufigsten, doch trifft man auch in späteren Teilungsstadien gelegentlich Chromosomen an, die keine Beziehung zur Spindel haben. Ihre Lage innerhalb der Zellen ist bei der angewandten Methode nicht immer mit Sicherheit auszumachen; meistens liegen diese Chromosomen während der Metaphase zwischen Pol und Äquatorialplatte, seltener in einer Ebene mit dieser, aber außerhalb davon. Das weitere Schicksal dieser Chromosomen bleibt unbekannt, da es sich um fixierte Präparate handelt (Abb. 9).

Vor allem beim WALKER-Aszites-Carzinom der Ratte, aber auch bei Maus und Goldhamster treten multizentrische Kernteilungen auf; diese

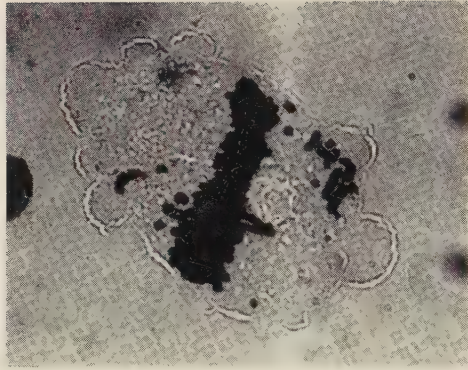


Abb. 9: Chromosomenabsprengung

sind häufig mit anderen Störungen, wie Abspaltung von Chromosomen und Brückenbildung vergesellschaftet. Es finden sich vorwiegend tripolare Spindeln, aber auch tetra- und pentapolare Ana- und Telophasen sind keine Seltenheit. Häufig war dabei eine ungleiche Verteilung der Chromosomen auf die verschiedenen Pole feststellbar; vor allem bei tripolaren Spindeln kam es vor, daß einem chromosomenreichen Pol zwei Pole mit nur sehr wenigen Chromosomen gegenüberstanden. Die von multipolaren Teilungen betroffenen Zellen waren meist, allerdings nicht immer, deutlich größer als die übrigen Tumorzellen. Obwohl eine Chromosomenzählung infolge der angewandten Methode nicht möglich war, schien doch eindeutig, daß sich neben Kernen mit einem vergrößerten auch solche mit durchschnittlich großem Chromosomensatz in mehrere Pole aufteilten (Abb. 20, 21).

Von den seltener auftretenden Mitosestörungen sind noch zwei verschiedene Typen zu erwähnen. So findet man manchmal Metaphasen, bei denen die Chromosomen, in der Ebene der Äquatorialplatte liegend, einen sehr weiten Ring bilden, eine Form, die im angelsächsischen Schrifttum als „hollow metaphase“ bezeichnet wird. Ebenfalls in der Metaphase begegnet man einer Störung, bei welcher der sonst kreisförmig geschlossene Mutterstern an einer Stelle aufgebrochen ist, so daß die Chromosomen in einer hufeisenähnlichen Figur nebeneinanderliegen (Abb. 10).

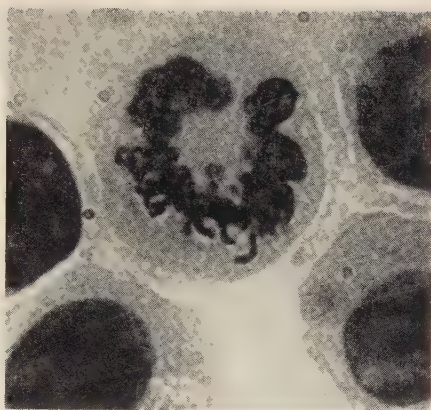


Abb. 10: Offener Metaphasenring

3. Mitosen im Wachstumsverlauf

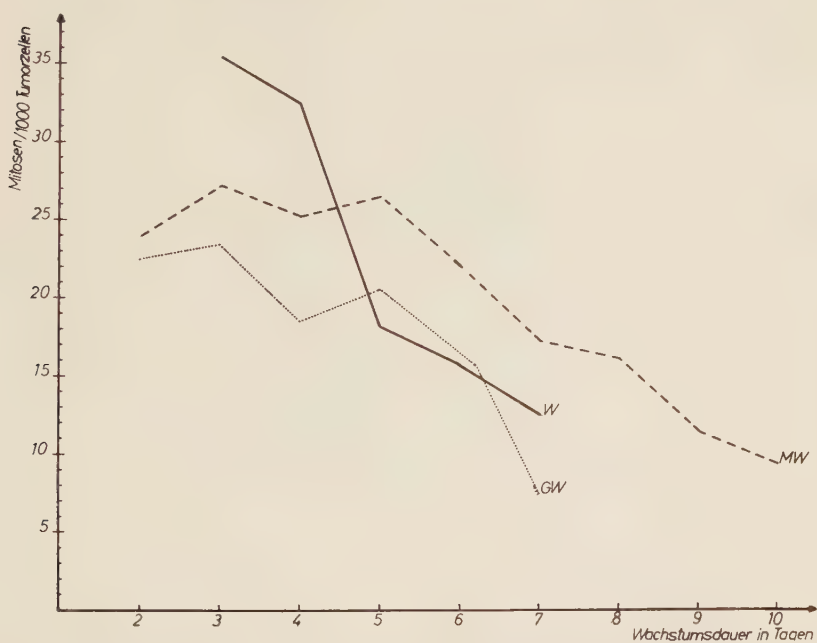


Abb. 11: Häufigkeit von Mitosen pro 1000 Tumorzellen im Wachstumsverlauf;
 W = Walker-Azites der Ratte, MW = Walker-Azites der Maus,
 GW = Walker-Azites des Goldhamsters

Aus dem Verlauf dieser Kurven geht hervor, daß das WALKER-Aszites-Carcinom der Ratte in den ersten vier Tagen zwar am mitosenreichsten ist, die Häufigkeit der Mitosen aber doch kontinuierlich abnimmt; am fünften Tag enthält es bereits weniger Teilungsstadien als die auf den beiden anderen Trägartierarten wachsenden Tumoren. Demgegenüber schwankt die Mitoserate sowohl beim WALKER-Aszites der Maus als auch des Goldhamsters in den ersten Tagen des Wachstums, um erst vom fünften Tag an eindeutig abzufallen. Beim Tumor der Maus scheint die Abnahme der Mitosen im Vergleich zur Ratte um etwa zwei Tage parallel verschoben zu sein; diesen Verhältnissen entspricht auch das Aussehen der Tumorzellen. Während im Ratten-, aber auch im Hamster-Aszites schon vier bis fünf Tage nach Implantation Zellen mit sehr ungleichmäßiger oder schwacher Färbung auftreten, deren Form kantig und zipfelig und deren Cytoplasma schollig ist, bieten die Tumorzellen der Maus zu diesem Zeitpunkt ein ziemlich regelmäßiges Bild und zeigen meist erst vom sechsten bis siebten Tag an die beschriebenen Degenerationserscheinungen.

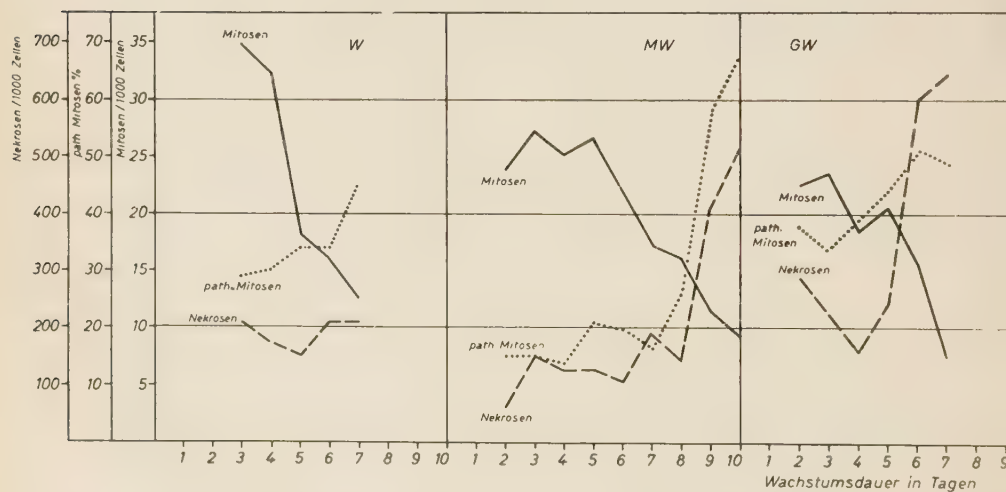


Abb. 12: Mitosen, pathologische Mitosen (in % der Gesamtmitosen) und Nekrosen im WALKER-Aszites-Carcinom von Ratte (W), Maus (MW) und Goldhamster (GW)

4. Regressionserscheinungen des Tumor

Parallel zu diesen zahlenmäßig anzugebenden Veränderungen spielen sich im Laufe der Entwicklung am Tumor aber auch Vorgänge ab, die nur beschrieben werden können; sie sind im Cytoplasma, am Zellkern und in der Umgebung der Zellen zu finden.

Mit zunehmendem Alter der Tumoren treten im Cytoplasma gehäuft optisch und färberisch leere Bläschen auf. Ihre Größe ist ziemlich gleichmäßig, sie entspricht etwa der Hälfte eines Nucleolus, doch kann sie manchmal innerhalb einer Zelle, erst recht aber innerhalb verschiedener Passagen stärker wechseln; es scheint als ob diese Vakuolen in älteren Tumoren nicht nur häufiger, sondern auch größer werden (Abb. 13 a). Treten diese Vakuolen in sich gerade teilenden Zellen auf, so kann die Gestalt einzelner Chromosomen beeinflußt werden, indem sie diese so einbuchten, daß sich das Chromosom halbkreisförmig um das Bläschen legt.

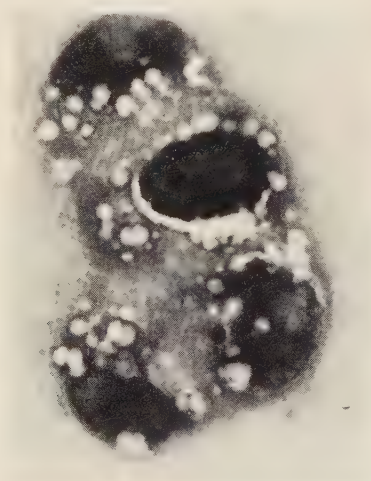


Abb. 13 a: Vakuolisierung

Neben diesen kleinen, runden Bläschen findet man ziemlich häufig große, meist die ganze Zelle einnehmende Blasen; das Cytoplasma dieser Zellen ist bis auf einen schmalen, gut gefärbten Randsaum ungefärbt und ohne Struktur. Der Kern wird wie bei den sogenannten „Siegelringzellen“ an den

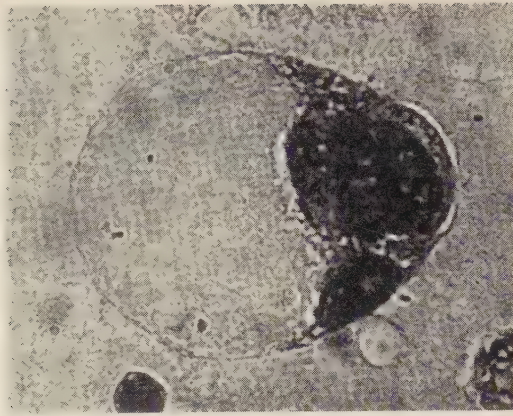


Abb. 13 b: „Siegelringzelle“

Rand gedrängt, wodurch die sonst kreisrunde Zelle an dieser Stelle vorgebuckelt wird. In seltenen Fällen wird die Zelle auch von zwei etwa gleich großen Blasen, zwischen denen ein gut gefärbter Cytoplasmastreifen erhalten bleibt, völlig ausgefüllt. Diese siegelringähnlichen Zellen zeigen nicht die für die kleinen Vakuolen festgestellte Abhängigkeit vom Alter des Tumors; sie sind im Tumor-Aszites der Maus häufiger zu finden als bei Ratten und Hamstern (Abb. 13 b).

Am Zellkern waren außer den für Nekrobiose typischen Veränderungen, wie Kernwandhyperchromasie, Vakuolenbildung und Fältelung der Kernmembran noch eine mit zunehmendem Alter des Tumors deutlicher und häufiger werdende Erscheinung feststellbar, vor allem beim WALKER-Aszites der Ratte und der Maus, weniger beim Goldhamster: der meist nierenförmige, seltener auch runde Kern verändert seine Gestalt, indem Einschnürungen und Knospen auftreten. Das Ergebnis war, wie bereits beschrieben, bei zentraler Einschnürung ein hantelförmiger Kern; kam es an mehreren Stellen gleichzeitig zur Knospung und Einschnürung, so traten äußerst polymorphe Kernbilder ohne jede Regelmäßigkeit auf (s. Abb. 5).

Als letzte dieser Veränderungen im Laufe des Tumorstadiums ist das Verhalten der Granulo- und Lymphocyten zu erwähnen. Während bei Tumoren, die erst wenige Tage auf dem Trägartier gewachsen waren, die Leukocyten je nach Blutgehalt des Aszites gleichmäßig über den ganzen Ausstrich verstreut lagen, änderte sich das bei älteren Tumoren. Einer-

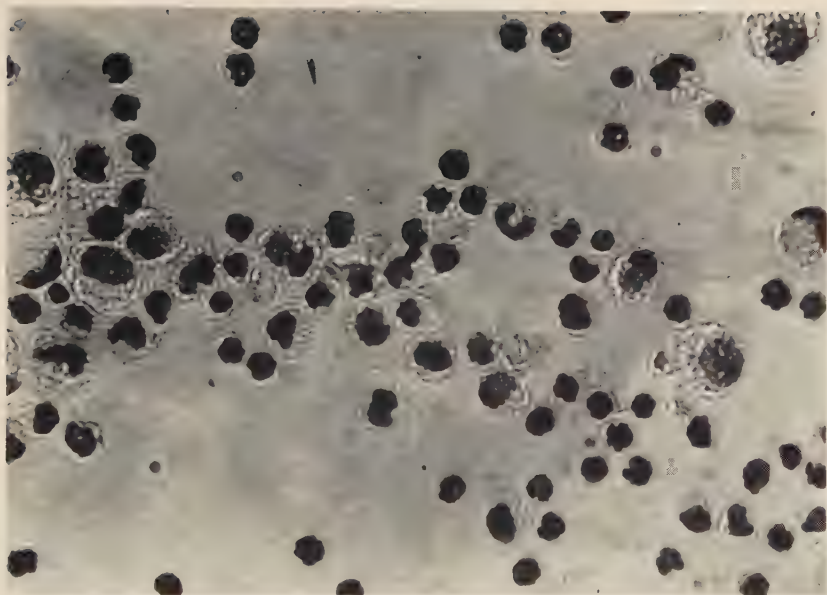


Abb. 14: Vermehrung der Leukocyten

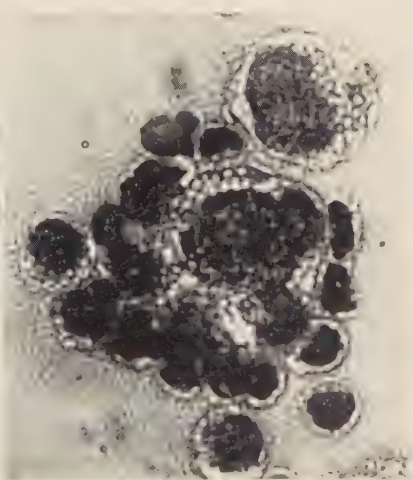
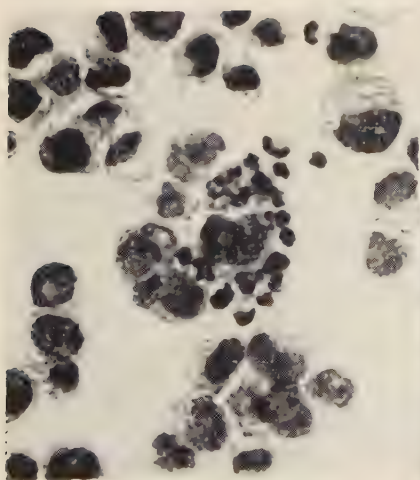


Abb. 15 a, b: Leukocytenkränze um Tumorzellen

seits waren die Leukocyten deutlich vermehrt, andererseits lagen sie nicht mehr gleichmäßig verteilt, sondern mehr oder weniger deutlich um Tumorzellen gruppiert; zum Teil bildeten sie richtiggehende, an das Rosettenphänomen erinnernde Kränze um einzelne Tumorzellen; die derart eingekreisten Zellen schienen meist lebend, eindeutig nekrotisch waren sie in keinem Fall (Abb. 14/15).

Selbstverständlich beschränkt sich das Tumorstadium nicht auf die in Tabellen und Kurven angegebenen Zeiträume; sehr vereinzelt kamen auch Tumoren mit länger dauerndem Wachstum zur Beobachtung. Bei diesen Einzelfällen war der Peritonealraum zwar häufig stark mit dünnflüssigem Aszites gefüllt, im Ausstrich fanden sich aber meist keine lebenden Tumorzellen mehr, sondern einige Cytolysen und vor allem Granulo- und Lymphocyten. Vier Tumoren der Ratte, die zehn bzw. 18 Tage alt waren, machten hierbei eine Ausnahme; sie enthielten ziemlich wenig nekrotische Tumorzellen und ihre Mitoserate lag sogar weit über der durchschnittlichen von 1.8 ‰; in den beiden 18 Tage alten Tumoren lag die Mitoserate jeweils bei 44 pro 1000 Tumorzellen. Ein ähnlicher Fall mit 31 Mitosen unter 1000 Zellen am elften Tag konnte beim Hamster beobachtet werden. Gerade der in der Regel am längsten wachsende WALKER-Aszites der Maus enthielt, obwohl oft bis zum 17. Tag Aszites-Flüssigkeit nachweisbar blieb, vom elften Tag an fast ausschließlich Lymphocyten, einige nekrotische Tumorzellen, aber nie Mitosen.

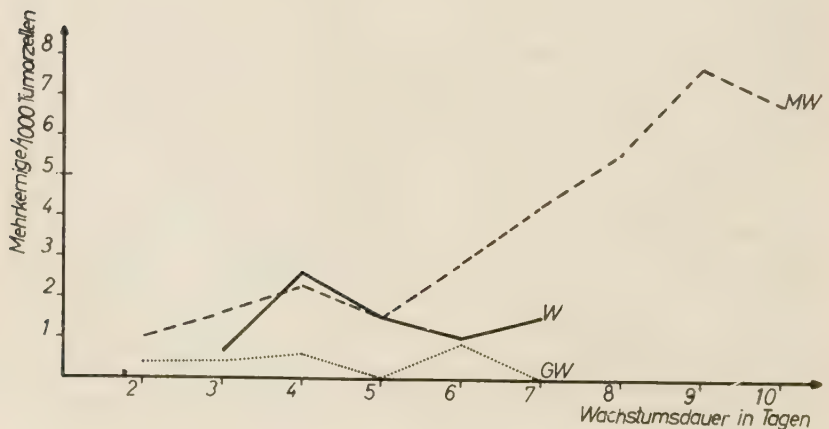


Abb. 16: Häufigkeit mehrkerniger Zellen im Wachstumsverlauf

5. Mehrkernige Zellen im Wachstumsverlauf

Sehr deutlich sind aus obigen Kurven einerseits die unbedeutenden Schwankungen der Häufigkeit mehrkerniger Zellen im Wachstumsverlauf beim WALKER-Aszites-Carzinom von Ratte und Goldhamster und im Gegensatz dazu die starke Zunahme dieser Zellen beim Tumor der Maus zu ersehen. Dabei ist jedoch zu beachten, daß dieser Anstieg vor allem nach dem sechsten Tag erfolgt, zu einem Zeitpunkt also, wo die Tumoren von Ratte und Goldhamster bereits starke Regressionserscheinungen zeigen.

Die hier unter dem Begriff „mehrkernig“ zusammengefaßten Zellen setzen sich aus drei verschiedenen Gruppen zusammen. Den größten Anteil daran haben Zellen mit einem kleinen Nebenkern, dessen Durchmesser etwa ein Drittel bis ein Fünftel von dem des Hauptkerns beträgt. Daneben fand sich eine Gruppe von Zellen mit zwei, manchmal drei gleich großen Kernen und schließlich traten vor allem im Aszites der Maus Riesenzellen mit mehreren großen und sehr vielen kleinen Kernen auf. Die Zunahme mehrkerniger Zellen in älteren Tumoren der Maus beruht vor allem auf einem gehäuften Auftreten von Riesenzellen oder Zellen mit mehreren annähernd gleich großen Kernen, während die insgesamt überwiegenden Zellen mit kleinem Nebenkern nur relativ gering ansteigen (Abb. 17 a, b).

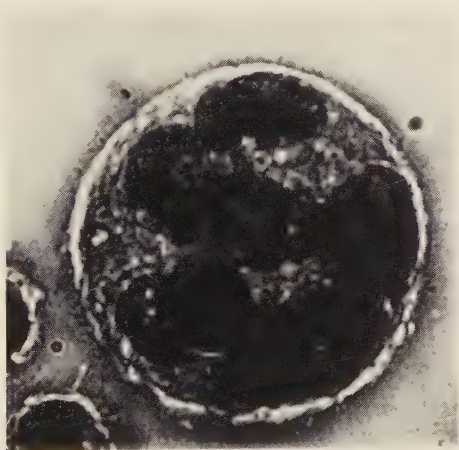


Abb. 17 a: Mehrkernige Zelle mit gleich großen Kernen

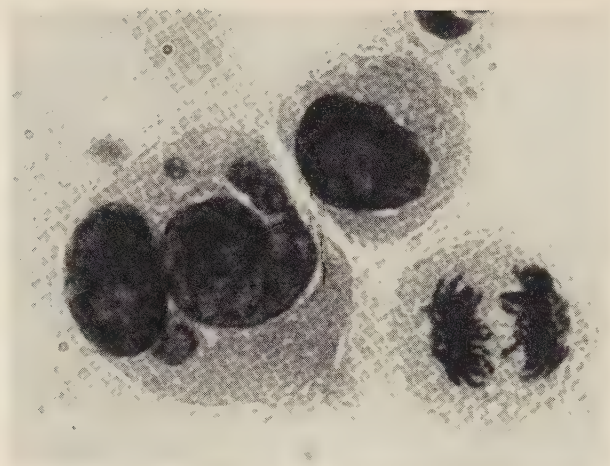


Abb. 17 b: Mehrkernige Zelle mit kleinem Nebenkern

6. Zell- und Kerngröße im Wachstumsverlauf

	W			MW			GW		
Wachstumsdauer in Tagen	Z	K	Q	Z	K	Q	Z	K	Q
2	—	—	—	148	102	146	154	100	154
3	149	105	141	152	102	150	141	092	155
4	155	110	142	148	096	154	150	094	159
5	148	104	142	142	094	150	162	102	159
6	143	096	149	155	102	152	149	098	152
7	125	085	147	142	094	150	131	089	147
8	—	—	—	147	104	140	—	—	—
Mittelwerte	144	100	144	148	099	149	148	095	155

Tabelle 3: Durchmesser von Zelle (Z) und Kern (K) in Abhängigkeit von der Wachstumsdauer; $Q = Z/K$. Bei den angegebenen Zahlen handelt es sich um Relativwerte, Kerndurchmesser von W (= 1) dienie als Ausgangswert. Die absolute Größe in mm^3 erhält man durch Multiplikation mit dem Faktor 11.

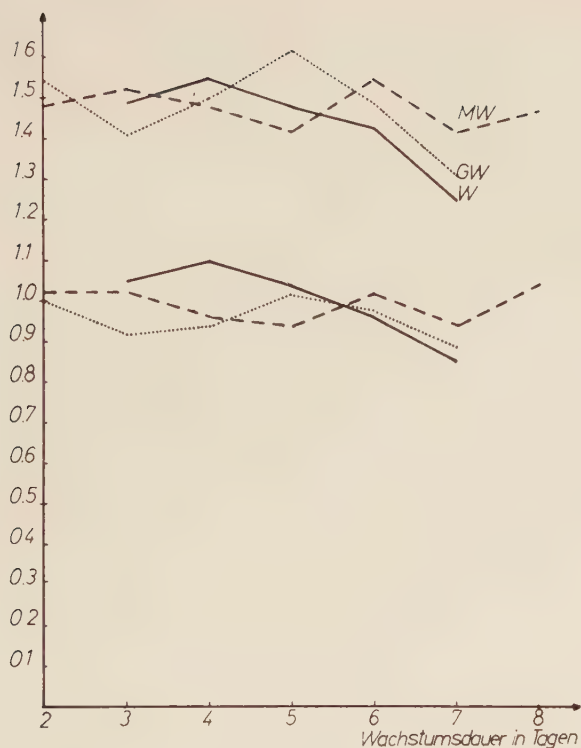


Abb. 18: Durchmesser von Zelle (obere Kurven) und Kern (untere Kurven) im Wachstumsverlauf

Aus den Werten der Tabelle und dem Verlauf obiger Kurven ist zu entnehmen, daß Zell- und Kerngröße vom Alter des Tumor praktisch unabhängig sind. Auch die durch den Quotienten Q angegebene Kern-Plasma-Relation zeigt keine besonderen Verschiebungen während des Wachstumsverlaufes.

7. Zellgehalt des Aszites im Lauf des Tumorwachstums

Hierbei muß darauf hingewiesen werden, daß der Kurvenverlauf auf Relativwerten beruht; da die Aszitesmenge bei Ratte und Maus in den ersten fünf bis sieben Wachstumstagen in der Regel zunimmt, bedeutet der fallende Verlauf der Kurven nicht unbedingt eine echte Verminde-

rung der Zellzahl. Aus dieser Tatsache geht hervor, daß Zellgehalt und Aszitesmenge zwei sich voneinander unabhängig entwickelnde Größen darstellen.

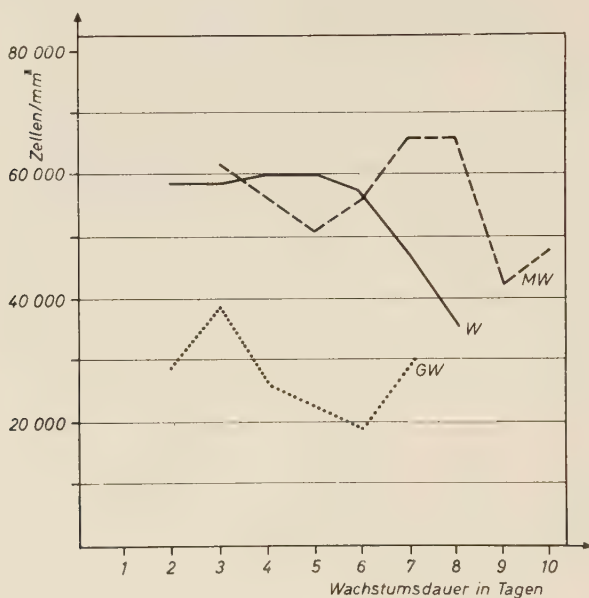


Abb. 19: Zellgehalt des WALKER-Aszites im Wachstumsverlauf

III. Charakteristika der einzelnen Unterlinien

1. Beschaffenheit der Aszitesflüssigkeit

Die Beschaffenheit der Aszitesflüssigkeit kann als Charakteristikum einer Geschwulst angesehen werden; hier bestehen zwischen den einzelnen Unterlinien des WALKER-Aszites-Carzinom wesentliche Unterschiede. Während der Tumor auf der Ratte bei 480 Tumoren in 88 % und auf Goldhamster bei 229 Tumoren in 93 % hämorrhagisch wuchs, war der Aszites der Maus bei 300 Tieren nur in zehn Prozent hämorrhagisch, in 90 % dagegen dickflüssig und milchig trüb. Der Aszites des Goldhamsters unterscheidet sich von dem der Ratte dadurch, daß er häufig dünnflüssiger ist; dies ist zumindest teilweise auf dessen niedrigeren Gehalt an Tumorzellen und Erythrocyten zurückzuführen.

2. Zellgehalt der Aszitesflüssigkeit

	Zellzahl pro mm ³
W	57 000
MW	58 500
GW	30 500

Tabelle 4: Durchschnittlicher Zellgehalt des WALKER-Aszites-Carzinom von Ratte (W), Maus (MW) und Goldhamster (GW).

Der eindeutig niedrigere Zellgehalt im Aszites des Goldhamsters scheint insofern bemerkenswert, als die Mitoserate mit ungefähr 20 pro 1 000 Tumorzellen bei allen drei Tierarten annähernd gleich ist.

3. Mehrkernige Zellen

	Mehrkernige	NK	Q
W	0.94/1000 Zellen	0.61/1000 Zellen	1 : 1.8
MW	3.09/1000 Zellen	1.78/1000 Zellen	1 : 1.36
GW	0.48/1000 Zellen	0.31/1000 Zellen	1 : 1.8

Tabelle 5: Mehrkernige Zellen im WALKER-Aszites von Ratte (W), Maus (MW) und Goldhamster (GW). Mehrkernige = mehrk. Zellen insgesamt. NK = Zellen mit kleinem Nebenkern. Q = Zelle mit mehreren Hauptkernen : NK.

Der Anteil mehrkerniger Zellen liegt im Aszites der Maus eindeutig höher als bei Ratte und Goldhamster. Aus den unterschiedlichen Verhältnissen der Zellen mit Nebenkern zu den übrigen mehrkernigen Zellen geht hervor, daß im WALKER-Aszites der Maus Riesenzellen, bzw. Zellen mit mehreren großen Kernen relativ oft vorkommen; man findet sie etwa viermal häufiger als im Aszites der Ratte und beinahe achtmal so oft wie beim Goldhamster. Diese Riesenzellen tragen mit zu der schon beschriebenen Polymorphie des Tumor der Maus bei.

4. Multipolare Mitosen

Deutliche Unterschiede ergeben sich auch in bezug auf den Anteil multipolarer Mitosen an den gesamten Mitosen; sie treten im Aszites-Carzinom der Ratte sehr viel häufiger auf als in den beiden übrigen Tumor-Stämmen. Tri- und tetrapolare Teilungen überwiegen unterschiedslos bei allen drei Tierarten gegenüber Mitosen mit noch mehr Polen. Da eine Verschiebung des Prophasenindex zugunsten der Metaphase mit zu den Entstehungsursachen multizentrischer Teilungen zählt, wird dieser Index in der folgenden Tabelle mit angegeben; er wurde ebenso wie alle anderen Werte aus sämtlichen untersuchten Tumoren errechnet (Abb. 20/21).

	Multipolare Mitosen (%)	Mitosen/1000 Zellen	PI
W	2.73	17.9	2.7
MW	0.66	22.9	2.2
GW	0.67	19.4	2.7

Tabelle 6: Multipolare Mitosen in % der Mitosen/1000 Zellen.

PI = Prophasen-Index (Metaphase : Prophase).

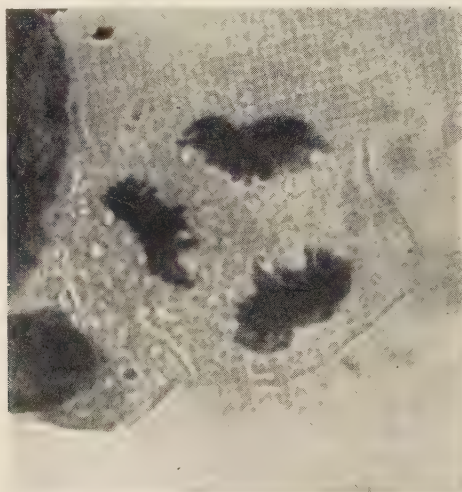


Abb. 20: Tripolare Telophase

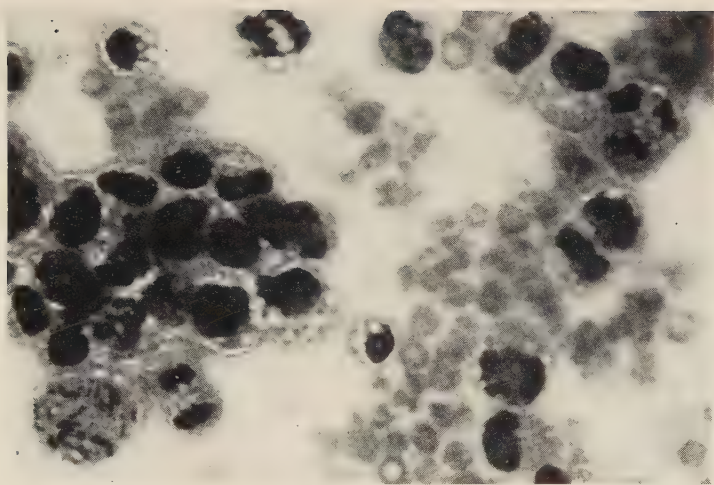


Abb. 21: Tripolare Mitose im Aszites der Ratte

B) ZAJDELA-Aszites-Hepatom

I. Allgemeine Beschreibung der Morphologie

Ihre epitheliale Herkunft lassen Hepatomzellen auch in der Aszites-Flüssigkeit erkennen. Vor allem nach einer Wachstumsdauer von drei bis fünf Tagen entstehen organisierte Zellverbände, die möglicherweise eine entfernte Ähnlichkeit mit Lebergewebe aufweisen; man findet Bilder, die an quer- oder längsgeschnittene Leberzellbalken erinnern könnten. Nach Zellteilung trennen sich die Tumorzellen nur selten ganz voneinander, so daß gerade oder verzweigte Zellstränge entstehen, manchmal auch regelmäßige kreisförmige Gebilde, in deren Zentrum man geradezu Gallengänge vermuten möchte. Die kleinste Form dieser Zellverbände stellen paarweise zusammengefügte Tumorzellen dar; bei fortschreitender Aneinanderlagerung treten runde oder ovale, manchmal auch unregelmäßige Verbände auf, deren Größe zwischen $50\text{--}150\text{ mm}^3$ schwankt. YOSHIDA bezeichnete sie bei dem nach ihm benannten Tumor als „Inseln“ und stellte an Paraffin-Schnittbildern fest, daß die größeren unter ihnen innen hohl

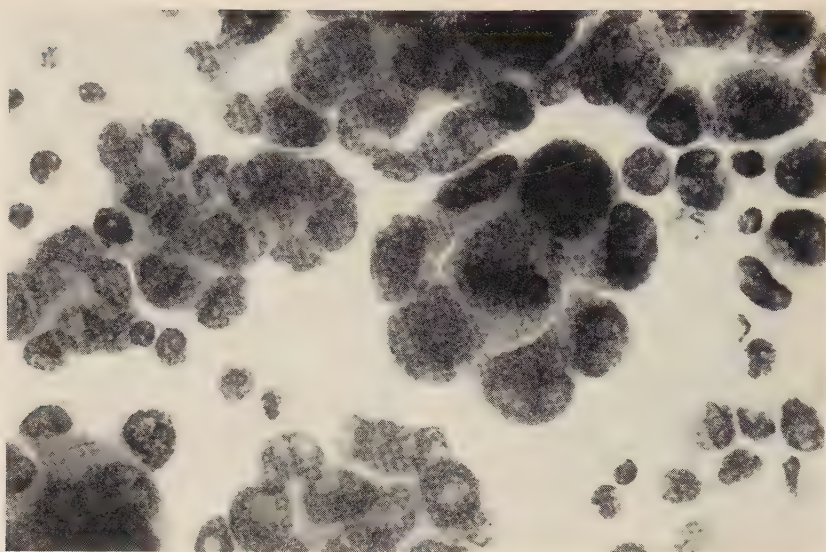


Abb. 22: Hepatom der Ratte

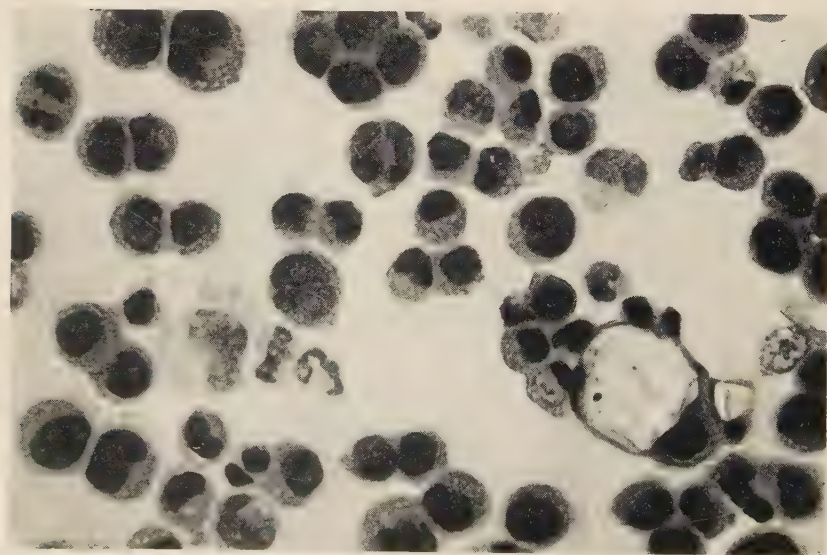


Abb. 23: Hepatom des Goldhamsters

und somit einer Blastula vergleichbar sind (YOSHIDA 1957). In diesen Zellhaufen werden die sonst runden oder kubischen Zellen in Halbmondform aneinander gepreßt. Teilungsstadien findet man bei den kleineren Inseln meist im Zentrum, so daß man den Eindruck gewinnt, sie würden regelrecht von innen nach außen weiterwachsen. Während sich im WALKER-Aszites-Carzinom praktisch nur isoliert liegende Zellen teilen, ist die Zellteilung innerhalb des Verbandes für das Aszites-Hepatom geradezu charakteristisch. Im Übersichtsbild glaubt man auch eine gewisse Gruppierung der Mitosen zu sehen, da sich in einander benachbarten Inseln oder innerhalb einer einzigen oft ziemlich viele Zellen gleichzeitig in Teilung befinden, während in anderen Insel-Gruppen keine einzige Mitose erkennbar ist. Wenn man freilich nicht von Synchronie der Teilungen sprechen kann, so bleibt die nicht ganz willkürliche Verteilung der Mitosen doch bemerkenswert (Abb. 22/23/24 a, b, c).

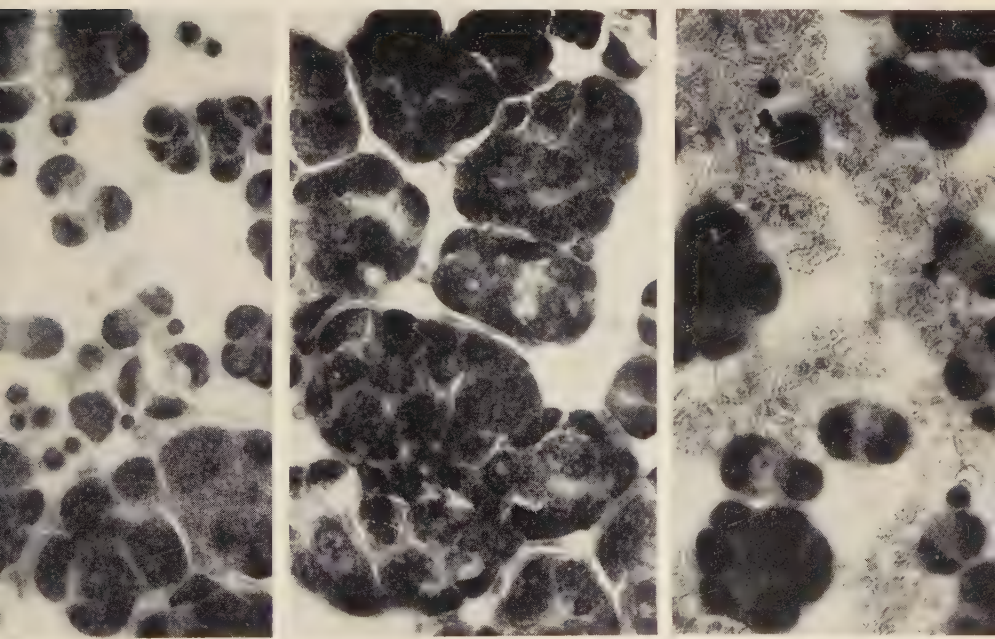


Abb. 24 a, b, c: „Insel“-Bildung im Tumoraszites

Die Größe der Hepatomzellen schwankt nur gering; zahlenmäßig konnte sie wegen der Zellzusammenballung, wie erwähnt, nicht bestimmt werden. Freilich treten auch bei diesem Tumor mehrkernige Riesenzellen auf, doch seltener als im WALKER-Aszites-Carzinom. Auffallend ist, daß diesen Riesenzellen häufig zwei oder mehrere, oft besonders kleine Zellen warzen- oder kappenartig aufsitzen, jedoch durch eine Zellmembran von ihnen getrennt (Abb. 25 a, b).

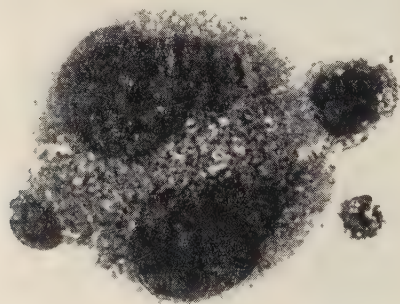


Abb. 25 a: Mehrkernige Riesenzelle im Aszites-Hepatom

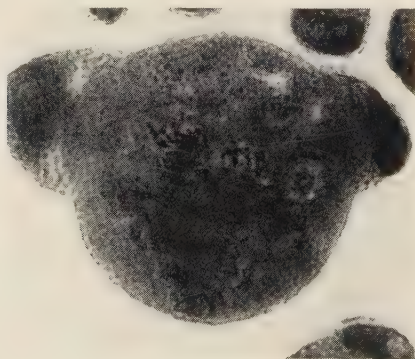


Abb. 25 b: Polyploide Mitose in einer Riesenzelle

Die Zellbegrenzung war innerhalb größerer Zellverbände nur sehr schwer oder gar nicht zu erkennen; bei einzeln liegenden Zellen, wo sie ohne Schwierigkeiten beobachtet werden konnte, verlief sie regelmäßig und ohne Ein- oder Ausstülpungen.

Die Kerne der Hepatomzellen lagen bei beiden Trägartierarten nahezu ausschließlich in der Zellperipherie; nur bei den im ganzen selteneren isolierten Tumorzellen fand man den Kern manchmal im Zentrum. Wie beim WALKER-Aszites-Carzinom waren auch beim Hepatom nierenförmige Kerne zwei- bis dreimal häufiger als runde. Außer diesen beiden vorherrschenden Kernformen waren hantelförmige Kerne zu beobachten, wobei die Verbindung zwischen den beiden Polen oft so dünn war, daß sie als feiner Faden gerade noch sichtbar blieb. Ein für das WALKER-Aszites-Carzinom der Maus beschriebener Kernpolymorphismus kam beim Hepatom viel seltener vor und wenn, dann ausschließlich in Riesenzellen.

Die Nucleolen der Zellen des Aszites-Hepatom unterscheiden sich von denen der WALKER-Aszites-Carzinom-Zellen vor allem dadurch, daß sie besonders bei der Ratte häufiger in der Mehrzahl auftreten. Während die Nucleolen beim Hepatom des Hamsters in der Größe etwas variieren, sind die der Ratte meist ziemlich groß; sie liegen beim Hamster praktisch immer am Kernrand, bei der Ratte häufig auch im Zentrum. Ähnlich wie beim WALKER-Aszites-Carzinom überwiegen auch beim ZAJDELA-Aszites-Hepatom runde und ovale Formen bei weitem (Abb. 26/27). Auf-

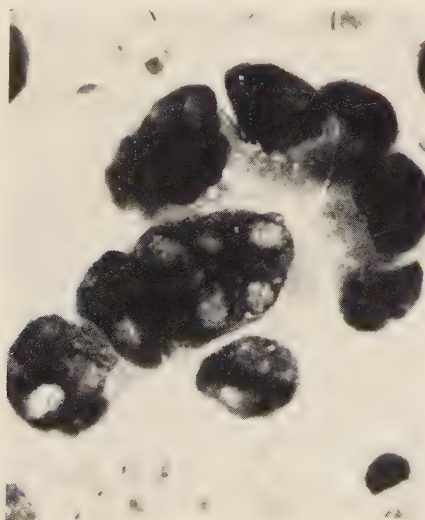


Abb. 26: Mehrere Nucleolen in einem Zellkern

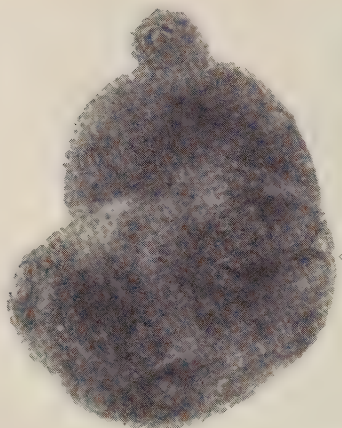


Abb. 27: Mehrere Nucleolen in den Kernen einer Riesenzelle

fällig war das besonders deutliche Hervortreten der Nucleoli bei manchen, vor allem älteren Tumoren der Ratte; hier erschien ihre „Membran“ ebenso deutlich wie die Kernwand. Sogar im Kern offensichtlich nekrotischer Zellen traten Gebilde auf, die eigentlich nur einen ungewohnt deutlichen Nucleolus darstellen können (siehe Abb. 34).

II. Veränderungen im Wachstumsverlauf

1. Ergebnisse in Tabellenform

Die folgenden Tabellen geben die in bezug auf Mitosen, pathologische Mitosen und Nekrosen bei den einzelnen Tumoren ermittelten Werte an.

Lebensdauer in Tagen	Passage	Mitosen pro 1000 Z.	Path. Mitosen	Nekrosen pro 1000 Z.
3	H 136	29.0	11 (3.3)	22
3	H 138	31.0	36 (11.3)	105
3	H 141	38.3	27 (10.3)	78
3	H 143	27.3	30 (8.3)	38
3	H 153	17.0	37 (6.3)	10

3	H 156	40.3	24	(9.6)	21
3	H 159	37.5	37	(14.0)	44
3	H 161	26.6	9	(2.3)	23
3	H 161	33.3	28	(9.3)	46
Mittelwert	III	31.1	27	(8.3)	43
4	H 130	35.3	15	(5.3)	29
4	H 132	24.3	19	(4.6)	42
4	H 137	21.3	22	(4.6)	12
4	H 140	12.3	21	(2.6)	31
4	H 138	33.5	13	(4.3)	12
4	H 141	29.0	19	(5.6)	32
4	H 146	34.8	37	(13.0)	88
4	H 151	31.6	32	(10.0)	32
4	H 153	29.3	44	(12.8)	73
4	H 154	29.0	16	(4.6)	26
Mittelwert	IV	28.0	24	(6.7)	37
5	H 128	22.0	12	(2.6)	11
5	H 132	20.3	33	(6.6)	85
5	H 138	25.6	25	(6.3)	19
5	H 138	25.0	21	(5.3)	14
5	H 142	15.0	15	(2.3)	35
5	H 143	19.3	13	(2.6)	9
5	H 144	24.3	30	(7.3)	10
5	H 144	27.3	10	(2.6)	13
5	H 148	17.5	43	(7.5)	54
5	H 152	37.5	41	(15.5)	44
5	H 153	15.0	67	(10.0)	39
Mittelwert	V	22.6	27	(6.2)	30
6	H 131	10.3	13	(1.3)	23
6	H 135	15.5	44	(6.8)	27
6	H 138	12.0	33	(4.0)	23
6	H 140	23.3	17	(4.0)	32
6	H 148	7.3	36	(2.6)	74
6	H 143	23.2	47	(10.8)	25
6	H 140	24.3	38	(9.3)	24

6	H 145	35.3	28	(9.8)	26
6	H 141	10.0	23	(2.3)	47
6	H 147	26.3	39	(10.3)	35
6	H 147	17.7	79	(14.0)	11
Mittelwert	VI	18.7	37	(7.3)	32
7	H 128	11.2	43	(4.8)	93
7	H 128	16.6	16	(2.6)	68
7	H 135	13.3	40	(5.3)	73
7	H 139	9.6	36	(3.6)	46
7	H 140	9.8	26	(2.5)	45
7	H 139	39.3	17	(6.6)	54
7	H 146	10.3	64	(6.6)	63
7	H 140	20.8	45	(9.4)	53
7	H 144	2.0	40	(0.8)	62
7	H 140	28.6	29	(8.3)	43
Mittelwert	VII	16.2	31	(4.8)	60
8	H 136	5.3	6	(0.3)	80
8	H 137	14.6	41	(6.0)	45
8	H 139	19.6	37	(7.3)	45
8	H 144	3.3	76	(2.5)	69
8	H 140	14.0	45	(6.3)	85
8	H 141	7.0	14	(1.0)	31
8	H 153	9.3	32	(3.0)	21
8	H 158	20.0	18	(3.6)	52
8	H 170	12.3	24	(3.0)	584
8	H 170	3.6	36	(1.3)	73
8	H 174	11.3	32	(3.6)	32
Mittelwert	VIII	10.9	31	(3.4)	102
9	H 139	1.0	33	(0.3)	51
9	H 139	13.6	32	(4.3)	40
9	H 139	3.5	37	(1.3)	21
9	H 157	33.0	22	(7.3)	33
9	H 164	—	—	(—)	1000
Mittelwert	IX	10.2	26	(2.6)	229

10	H 139	2.6	38	(1.0)	203
10	H 139	2.6	23	(0.6)	128
10	H 139	0.5	—	(—)	320
10	H 144	1.5	33	(0.5)	139
10	H 145	8.6	65	(5.6)	28
10	H 166	—	—	(—)	1000
Mittelwert	X	2.6	50	(1.3)	303

Tabelle 7 a: ZAJDELA-Aszites-Hepatom der Ratte.

Mitosen und nekrotische Zellen in Abhängigkeit von der Wachstumsdauer; die angegebenen Werte beziehen sich jeweils auf 1 000 Tumorzellen. Die pathologischen Mitosen sind in Prozent der jeweiligen Gesamtmitosen angegeben; in Klammern der absolute Anteil pathologischer Mitosen pro 1 000 Tumorzellen. Die Anzahl der jeweils durchlaufenden Transplantationen ist aus den in der Spalte „Passage“ angegebenen Zahlen ersichtlich.

Lebensdauer in Tagen	Passage	Mitosen pro 1000 Z.	Path. Mitosen	Nekrosen pro 1000 Z.
3	HH 2	26.5	21 (5.6)	51
3	HH 9	27.3	19 (5.3)	35
3	HH 9	20.8	11 (2.3)	75
3	HH 14	16.6	32 (5.3)	86
3	HH 14	20.7	14 (3.0)	95
3	HH 15	24.0	25 (6.0)	15
3	HH 16	14.0	24 (3.3)	83
3	HH 17	18.0	7 (1.3)	88
3	HH 17	30.3	21 (6.3)	92
3	HH 20	33.3	28 (9.3)	33
Mittelwert	III	23.2	21 (4.8)	65
4	HH 8	21.6	26 (5.7)	28
4	HH 12	29.8	48 (14.3)	86
4	HH 15	20.3	23 (4.7)	68
4	HH 18	16.0	38 (6.0)	38
4	HH 17	12.3	11 (1.3)	38
4	HH 17	15.0	39 (5.8)	75

4	HH 19	23.3	30	(7.0)	80
4	HH 21	21.6	31	(6.7)	100
4	HH 22	17.3	58	(10.0)	29
4	HH 25	27.3	37	(10.0)	26
Mittelwert	IV	21.3	34	(7.2)	57
5	HH 16	14.3	44	(6.3)	41
5	HH 16	11.0	57	(6.3)	49
5	HH 18	18.6	38	(7.0)	76
5	HH 18	27.0	21	(5.6)	75
5	HH 21	14.0	31	(4.3)	81
5	HH 23	22.6	46	(10.3)	77
5	HH 24	23.3	67	(15.5)	102
5	HH 1	22.0	65	(14.3)	116
5	HH 1	20.5	65	(13.3)	49
5	HH 3	20.3	54	(11.0)	88
5	HH 6	30.0	48	(14.3)	41
Mittelwert	V	20.3	48	(9.8)	72
6	HH 16	2.0	50	(1.0)	973
6	HH 16	11.3	35	(4.0)	106
6	HH 17	10.0	53	(5.3)	73
6	HH 22	1.5	67	(1.0)	932
6	HH 23	32.6	35	(11.3)	43
6	HH 6	12.6	48	(6.0)	377
6	HH 6	1.0	50	(0.5)	977
6	HH 7	29.0	69	(20.0)	128
6	HH 17	2.0	100	(2.0)	933
Mittelwert	VI	11.3	50	(5.7)	505
7	HH 10	21.6	43	(9.3)	47
7	HH 20	—	—	(—)	997
7	HH 20	2.0	100	(2.0)	998
7	HH 24	—	—	(—)	990
7	HH 25	1.0	100	(1.0)	990
7	HH 27	2.5	80	(2.0)	831
7	HH 5	1.0	—	(—)	937

7	HH	7	15.3	61	(9.3)	224
7	HH	7	2.0	100	(2.0)	908
7	HH	9	1.0	100	(1.0)	996
7	HH	13	5.0	80	(4.0)	605
Mittelwert	VII		4.7	60	(2.8)	775

Tabelle 7 b: ZAJDELA-Aszites-Hepatom des Goldhamsters.

2. Pathologische Mitosen im Wachstumsverlauf

Auch beim Hepatom steigt der Anteil pathologischer Formen an den Mitosen mit zunehmendem Alter der Tumoren an. In ihren einzelnen Arten ähneln sie dabei den beim WALKER-Aszites-Carzinom beschriebenen ziemlich genau. Brückenbildung in Ana- und Telophase ist beim Hepatom häufiger; da die Zellen nach der Teilung miteinander verbunden bleiben, bestehen diese Brücken auch nach Einschnürung des Cytoplasma noch einige Zeit (Abb. 28).

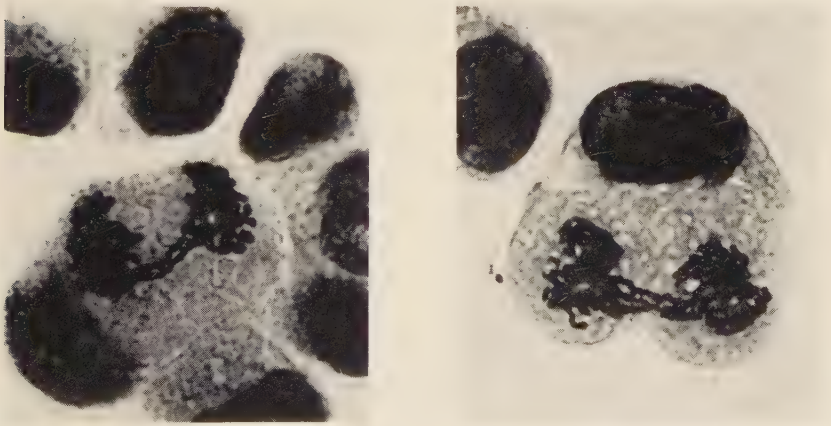


Abb. 28 a, b: Brückenbildung

Absprengungen von Chromosomen sind ebenso anzutreffen, wie multipolare Mitosen und die ziemlich häufige Verklumpung und Verklebung von Chromosomen (Abb. 29/30).

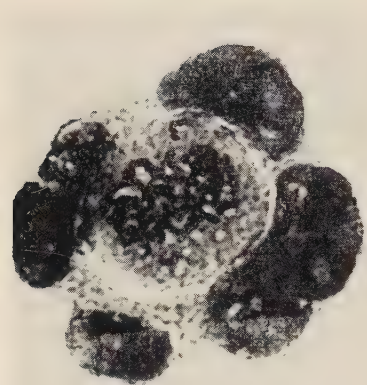


Abb. 29: Chromosomenabsprennung

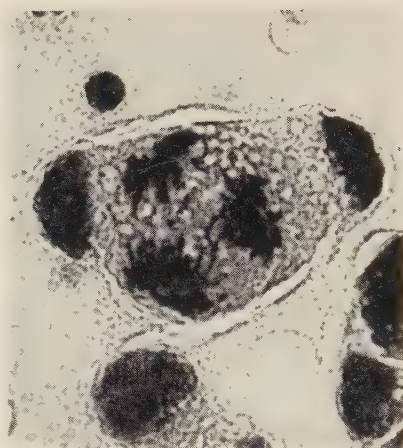


Abb. 30: Multipolare Mitose

3. Mitosen im Wachstumsverlauf

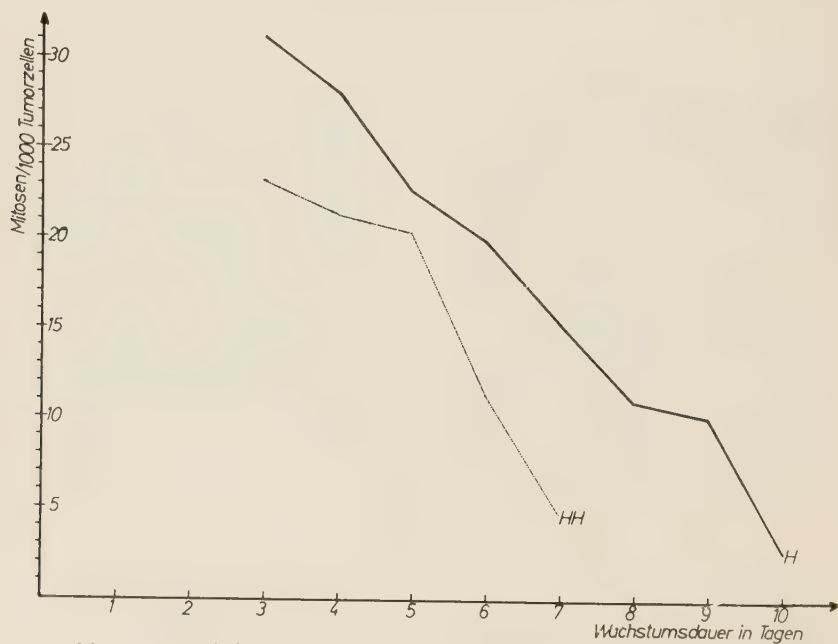


Abb. 31: Häufigkeit von Mitosen im ZAJDELA-Aszites-Hepatom der Ratte (H) und des Hamsters (HH) im Wachstumsverlauf

Betrachtet man die Entwicklung der Mitoserate im Wachstumsverlauf, so besteht zwischen dem Aszites der Ratte und des Hamsters kein grundlegender Unterschied; bei beiden Tumoren nimmt ihre Häufigkeit von Anfang an ab; der drei Tage nach Implantation ermittelte Wert stellt einen Höchstwert dar, der im weiteren Verlauf nicht mehr erreicht wird. Zwischen den Tumoren bei Ratte und Hamster besteht somit lediglich eine Parallelverschiebung in bezug auf die Häufigkeit der Mitosen: das Aszites-Hepatom der Ratte ist von Anfang an mitosenreicher und bleibt dies auch während des weiteren Wachstums. Ein weiterer aus dem obigen Diagramm hervorgehender Unterschied besteht darin, daß Mitosen im Aszites der Ratte viel länger nachweisbar bleiben. Die Streubreite, aus der sich die der Kurve zugrunde gelegten Werte ergeben, ist, wie aus den Tabellen 7 a bzw. 7 b ersichtlich, bei beiden Trägartierarten gleich groß.

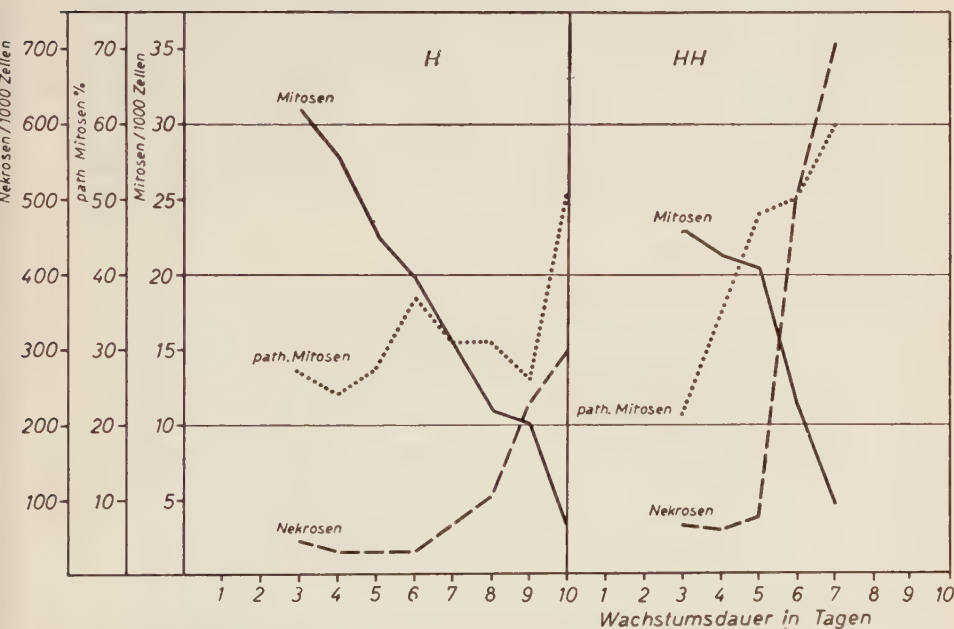


Abb. 32: Mitosen, pathologische Mitosen (in % der Gesamtmitosen) und Nekrosen im ZAJDELA-Aszites-epatom von Ratte (H) und Hamster (HH)

4. Regressionserscheinungen des Tumor

Wie für das WALKER-Aszites-Carzinom schon beschrieben, verändern sich auch die Hepatomzellen im Laufe des Tumorwachstums. Ähnlich den WAL-

KER-Zellen zeigen sie eine zunehmende Vakuolisierung im Cytoplasma; eine besondere Verteilung dieser Bläschen innerhalb der Zelle ist nicht nachzuweisen, doch fällt vorwiegend in den paarweise zusammenhängenden Zellen eine Häufung der Vakuolen an der Stelle auf, wo beide Zellen aneinander grenzen (Abb. 33 a, b).

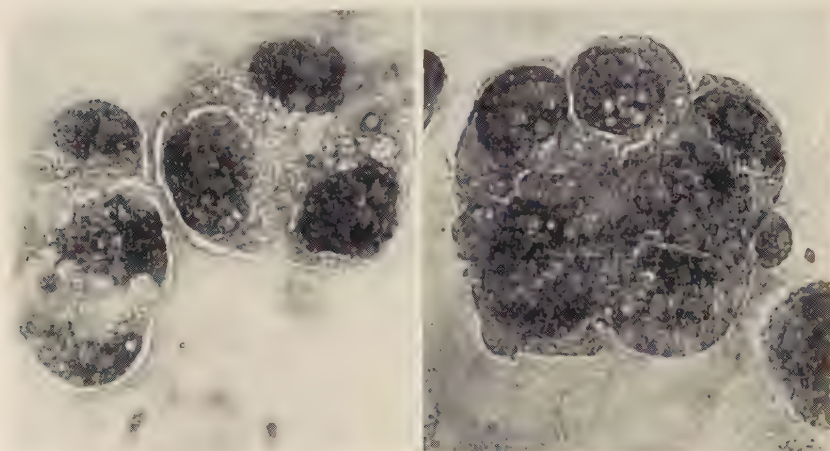


Abb. 33 a, b: Vakuolisierung im Cytoplasma der Tumorzellen

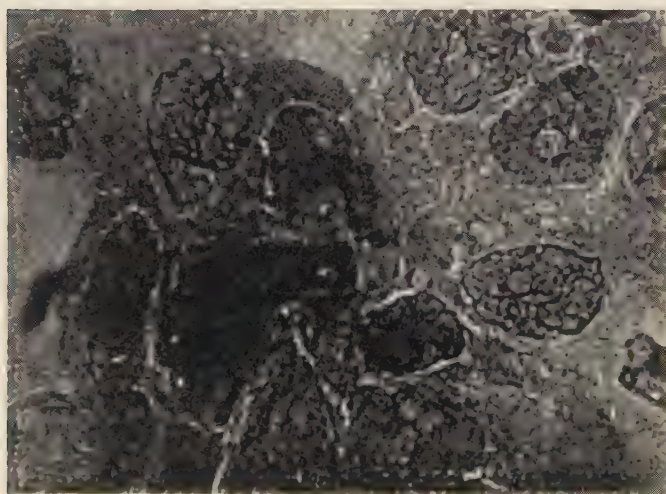


Abb. 34: Chromatinverschiebungen im Karyoplasma

Auch am Zellkern kommt es mit fortschreitendem Alter des Tumor zu charakteristischen Veränderungen. Auffallend waren vor allem optisch dichte und stark gefärbte, geschlängelt oder kreisförmig verlaufende Linien, die sich sehr deutlich vom übrigen, meist nur schwach angefärbten Karyoplasma abhoben (Abb. 34). Daneben zeigten Kerne älterer Tumoren die schon für das WALKER-Aszites-Carzinom beschriebenen Veränderungen. Die Kerne nekrotischer Zellen waren zum größten Teil pyknotisch, relativ häufig waren aber auch sehr dunkel gefärbte kleine Kerntrümmer anzutreffen, die meist von einem Hof äußerst schwach gefärbten Cytoplasma umgeben waren und durch Karyorhexis entstanden sein dürften.

Eine Eigentümlichkeit beim Altern der Tumoren ergibt sich aus dem gewebeähnlichen Wachstum des Hepatom; während die Zellen jüngerer Tumoren in ihrer überwiegenden Zahl strangförmig aneinanderhängen oder zu ziemlich lockeren Gewebe-Inseln vereint sind, nur sehr selten aber einzeln liegen, kommt es mit zunehmendem Alter manchmal zu einer Art Dissoziation dieser Zellverbände. Zwar treten auch in manchen älteren Aszites-Hepatomen noch zusammenhängende Zellverbände auf, doch wachsen hier die Zellen nicht mehr strang- oder netzförmig aneinander, sie scheinen vielmehr ineinandergeschoben, zusammengeballt. Ebenso häufig wie diese Verklumpung der Zellen findet man aber auch die oben erwähnte Dissoziation der Zellverbände, das Zerfallen in kleinere Teile oder Einzelzellen (Abb. 35/36).

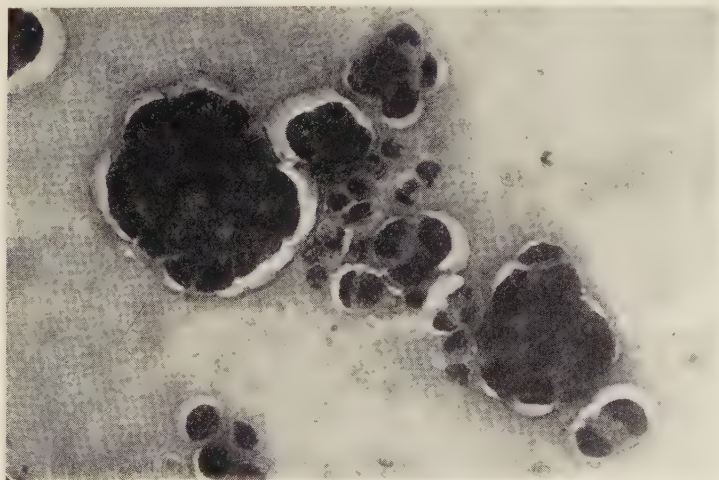


Abb. 35: Verklumpung und Verdichtung der „Inseln“

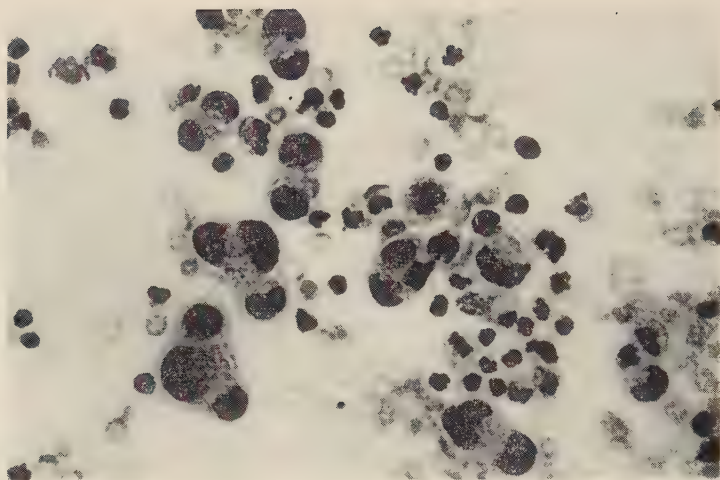


Abb. 36: Auflösung der Zellverbände

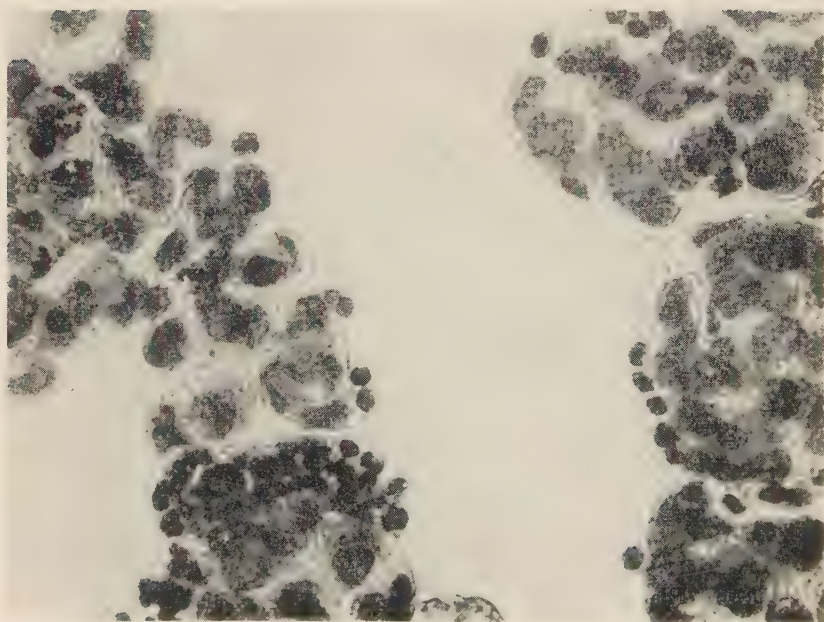


Abb. 37: Vermehrung der Leukocyten im Aszites

Manchmal gewinnt man den Eindruck, als ob Granulo- und Lymphocyten an dem oben beschriebenen Zerfall der Inseln beteiligt wären, da sie oft geradezu in keilförmiger Anordnung, die Spitze des Keils gegen einen Tumorzellhaufen gerichtet, auftreten und andererseits auch innerhalb einer Insel in dichter Zusammenlagerung anzutreffen sind. Einzeln liegende Tumorzellen werden auch beim Hepatom von einem rosettenähnlichen Kranz aus Leukocyten umgeben (Abb. 37/38).

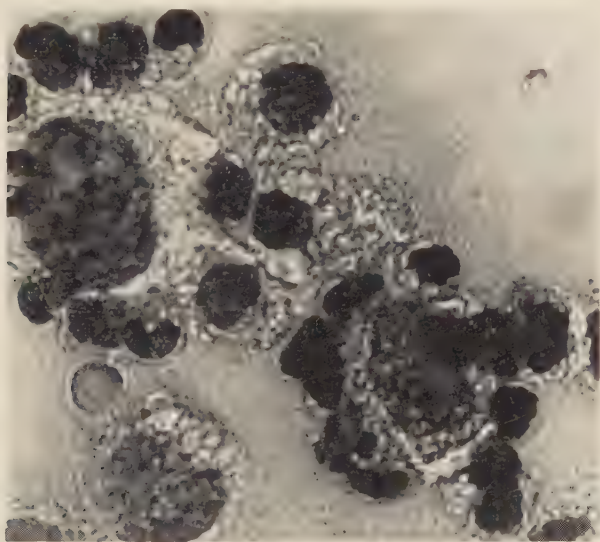


Abb. 38: Leukocytenkränze um Tumorzellen

Außer den in der Tabelle erfaßten Tumoren der Ratte und des Hamsters kamen vereinzelt auch solche zur Beobachtung, deren Wachstum länger als zehn bzw. sieben Tage dauerte. Für den Hamster lag die obere Grenze bei zehn Tagen; von drei Aszites-Tumoren, die diese Wachstumsdauer aufwiesen, enthielten zwei noch Mitosen, einer davon sogar 26 pro 1 000 Tumor-Zellen, während im Aszites des dritten Tieres nur noch nekrotische Zellen auffindbar waren. Die schon beim WALKER-Aszites-Carzinom gemachte Beobachtung, daß der Peritonealraum eines Tieres stark mit Aszites gefüllt sein kann, in diesem Aszites aber nur sehr wenige und meist nekrotische Tumor-Zellen sowie viele Leukocyten nachweisbar sind, gilt auch für das

Aszites-Hepatom des Goldhamsters; manchmal fehlten sogar nekrotische Tumor-Zellen, das Aszites-Präparat ähnelt dann einem stark verdünnten Blutausschlag bei Leukocytose. Anders waren die Verhältnisse beim Hepatom der Ratte; von den länger als zehn Tage wachsenden Tumoren enthielten fast alle Mitosen; der Anteil nekrotischer Zellen in diesen Tumoren war allerdings ziemlich groß und degenerative Veränderungen der Zelle wie Vakuolisierung, Kernwandunregelmäßigkeiten sowie Verklumpung und Verklebung der Chromosomen bildeten die Regel. Die längste zu beobachtende Wachstumsdauer betrug 23 Tage; in diesem Aszites waren pro 1 000 Tumorzellen noch zwölf Mitosen anzutreffen.

5. Mehrkernige Zellen im Wachstumsverlauf

Mehrkernige Zellen treten auch beim Hepatom auf, doch anscheinend sehr viel seltener als beim WALKER-Aszites-Carzinom. Eine genaue Beurteilung, ob eine Zelle ein- oder mehrkernig ist, war aber durch die dichte Zusammenballung der Zellen und die oft undeutlichen Zellgrenzen nicht möglich. Eindeutig war dagegen das Vorkommen von meist in der Zellperipherie liegenden kleinen runden Nebenkernen. Die Häufigkeit mehrkerniger Zellen zeigte in keinem Fall die beim WALKER-Aszites der Maus beobachtete Altersabhängigkeit; auch in den 15 Tage und länger wachsenden Aszites-Hepatomen der Ratte waren mehrkernige Zellen nicht häufiger als in vier oder

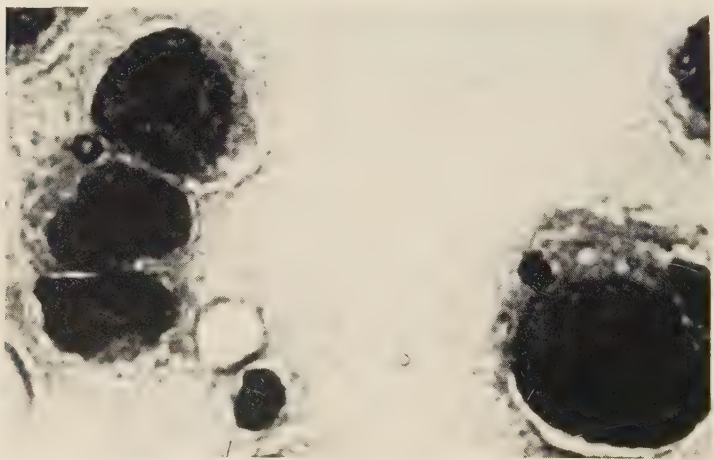


Abb. 39: Zelle mit kleinem Nebenkern

fünf Tage alten Tumoren. Beim Hepatom der Ratte waren 0.22 von 1 000 Tumorzellen mehrkernig, beim Hamster betrug ihr Anteil nur 0.09. Bei den angegebenen Werten handelt es sich allerdings um Durchschnittswerte aus allen untersuchten Tumoren; dabei gab es gerade beim Hepatom in bezug auf den Anteil mehrkerniger Zellen starke Schwankungen; neben Tumoren mit einem Anteil bis zu vier Promille gab es viele, in denen mehrkernige Zellen überhaupt nicht beobachtet werden konnten (Abb. 39).

6. Zellgehalt des Aszites im Wachstumsverlauf

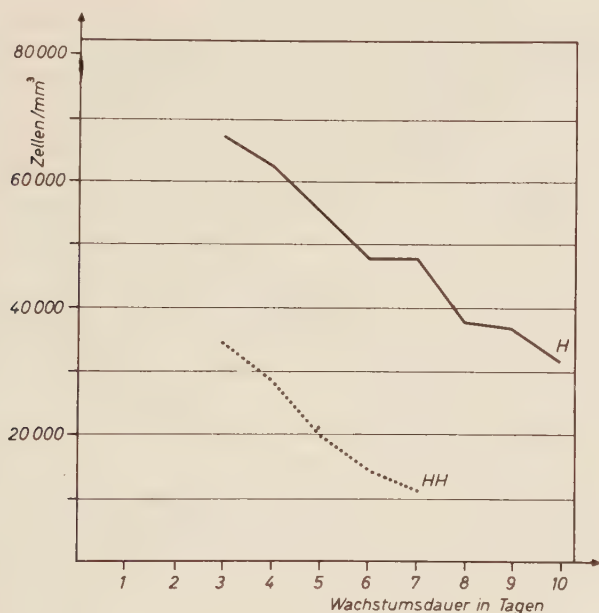


Abb. 40: Zellgehalt des ZAJDELA-Aszites-Hepatoms im Wachstumsverlauf

In Übereinstimmung mit den für die Mitoserate festgestellten Verhältnissen zeigt auch die Entwicklung der durchschnittlichen Zellzahl im Wachstumsverlauf eine Art Parallelverschiebung zwischen Ratten- und Hamster-Tumor. Ähnlich kontinuierlich wie die Häufigkeit der Mitosen nimmt auch die Zellzahl pro mm^3 vom dritten Wachstumstag an fortlaufend ab; dabei bleibt die von Anfang an zwischen Ratte und Hamster bestehende Differenz von 30 000 Zellen im weiteren Verlauf erhalten.

III. Charakteristika der einzelnen Unterlinien

1. Beschaffenheit der Aszitesflüssigkeit

Wie beim WALKER-Aszites-Carzinom besteht auch beim Hepatom in der Beschaffenheit des Aszites kein wesentlicher Unterschied zwischen Ratte und Hamster; 75 % von 250 Ratten und ebenso viele von 110 Goldhamstern zeigten hämorrhagischen Aszites, wobei der des Goldhamsters meist dünnflüssiger war. Die restlichen 25 % der Tiere zeigten wässrigen oder chylösen Aszites.

2. Zellgehalt der Aszitesflüssigkeit

Beim Überimpfen des Tumor von der Ratte auf den Hamster kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Zellzahl; sie beträgt bei der Ratte im Durchschnitt 54 000 Zellen pro mm³ und sinkt beim Hamster auf 28 000 pro mm³ ab. Die durchschnittliche Mitoserate ist dagegen mit 1,7 % bei der Ratte bzw. 1,6 % beim Hamster, bezogen jeweils auf 100 Tumorzellen, für beide Tiere praktisch gleich.

3. Mehrkernige Zellen

In der Häufigkeit mehrkerniger Zellen sind die Verhältnisse bei absolut viel kleineren Werten ähnlich denen des WALKER-Carzinom; auch hier sind sie mit 0.22 pro 1 000 Zellen bei der Ratte etwa doppelt so häufig wie beim Hamster mit 0.09.

4. Multipolare Mitosen

Beim Anteil multipolarer Mitosen war eine auffallende Übereinstimmung mit dem WALKER-Aszites-Carzinom feststellbar; er betrug beim Goldhamster 0.68 % der Gesamtmitosen und lag bei der Ratte mit 1.14 % wiederum deutlich höher, wenngleich niedriger als beim WALKER-Aszites-Carzinom.

	Multipolare Mitosen (%)	Mitosen/1 000 Zellen	PI
<i>H</i>	1.14	17.5	1.9
<i>HH</i>	0.68	16.1	2.0

Tabelle 8: Multipolare Mitosen in % der Mitosen 1 000 Zellen im Aszites-Hepatom von Ratte (*H*) und Hamster (*HH*). PI = Prophasen-Index (Metaphase : Prophase).

C) Für die Trägartierart typische, tumorunabhängige Ergebnisse

Unter den bisher beschriebenen Befunden fallen einige auf, die charakteristisch für die jeweilige Trägartierart scheinen und sowohl beim WALKER-Aszites-Carzinom, als auch beim ZAJDELA-Aszites-Hepatom beobachtet werden konnten; sie sollen hier in Tabellenform zusammengefaßt nochmals angegeben werden. Da nur die Ergebnisse von Ratte und Hamster verglichen werden können, bleiben die bei der Maus erhobenen Befunde hier unberücksichtigt.

		Ratte	Hamster
Beschaffenheit des Aszites	WALKER	88 0/0 hämorrhagisch	93 0/0 hämorrhagisch
	Hepatom	75 0/0 hämorrhagisch	75 0/0 hämorrhagisch
Zellzahl /mm ³	WALKER	57 000	30 500
	Hepatom	54 000	28 000
Multipolare Mitosen (0/0)	WALKER	2.73	0.67
	Hepatom	1.14	0.68
Mehrkernige/ 1000 Zellen	WALKER	0.94	0.48
	Hepatom	0.22	0.09

Tabelle 9: Zusammenfassung einander entsprechender Befunde vom WALKER-Aszites-Carzinom und vom ZAJDELA-Aszites-Hepatom.

DISKUSSION

A) Beziehungen zwischen biologischem Verhalten und morphologischen Veränderungen

Impftumoren können erfahrungsgemäß nur innerhalb gewisser, auch zeitlicher Grenzen mit Erfolg auf andere Tiere übertragen werden. Faßt man Geschwulstwachstum mit P. EHRLICH als „ein Produkt aus Tierresistenz und Tumorigenität“ auf, so kann die Ursache dieser begrenzten Übertragbarkeit in beiden Faktoren gesucht werden.

Betrachtet man zunächst die Resistenz der Trägartiere gesondert, so ergeben sich charakteristische Unterschiede je nach Tierart und Tumor. Untersuchungen des Anteils resistenter Tiere ergaben für das WALKER-Aszites-Carcinom bei der Ratte Werte von 32 %, bei der Maus 60 % und beim Hamster 30 %; gegen das ZAJDELA-Aszites-Hepatoma waren 18 % der Ratten, 30 % der Goldhamster und sämtliche beimpften Mäuse resistent, das heißt sie entwickelten keinen Tumor (WRBA u. RABES 1963).

Die Überimpfbarkeit wird aber auch von der Tumorigenität bestimmt; diese entzieht sich einer morphologischen Untersuchung, sie äußert sich im biologischen Verhalten des Tumors. Bis zu einem gewissen Grad zugänglich für die morphologische Beurteilung ist die Tumorigenität; auch sie ist für das Gelingen und Wachstum von Impftumoren maßgebend; man kann sie als Teilbegriff der Virulenz betrachten, da diese ohne Virulenz in bezug auf das Geschwulstwachstum nicht denkbar ist.

Aus dem Umstand, daß ein Tumor nur innerhalb einer bestimmten Zeit übertragbar ist — WALKER-Carcinom und Hepatoma können z. B. beim Hamster nur nach zwei- bis höchstens viertägigem Wachstum mit Aussicht auf Erfolg überimpft werden — kann man auf eine vom Alter des Tumors abhängige Veränderung der Virulenz schließen. Soweit eine altersabhängige Virulenzverminderung durch einen Virulenzverlust bedingt ist, läßt sich dieser Vorgang morphologisch verfolgen.

Auf der Suche nach lichtoptisch faßbaren Kriterien der Tumorigenität drängen sich diejenigen Eigenschaften einer Geschwulst in den Vordergrund, die sich beim Altern des Tumors ändern. Die hier vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß dies vor allem für Mitoserate und Zellzahl einerseits, für die Häufigkeit nekrotischer Zellen andererseits zutrifft. Die Annahme, man habe mit diesen morphologischen Charakteristika eindeutige Kriterien der Tumorigenität und somit ein zuverlässiges Maß für die Überimpfbarkeit, muß aber von zwei Seiten her eingeschränkt werden.

Betrachtet man den Verlauf von Mitosen, Zellzahl und nekrotischen Zellen an Hand der entsprechenden Kurven, so scheint man daraus einfach ablesen zu können, warum z. B. ein Hepatom vom Hamster schon nach drei bis vier Tagen überimpft werden muß, der gleiche Tumor von der Ratte aber noch nach sechs bis acht Tagen eine erfolgreiche Überimpfung verspricht. Es muß aber nochmals betont werden, daß es sich bei den in den Kurven angegebenen Zahlen um Mittelwerte handelt; die breite Streuung, aus der sie sich ergeben, veranschaulichen die Tabellen 2 bzw. 7. Die Ursachen dieser Streuung können verschiedene sein. Methodische Fehler sind vor allem für die als nekrotisch betrachteten Zellen anzunehmen, da der Moment des Zelltods morphologisch nicht faßbar ist und sich zunächst nur funktionell äußert. Die Bezeichnung „Nekrobiose“, von E. MÜLLER „Zelleben unter dem Schatten des Zelltods“ genannt, würde den hier angegebenen Werten eher entsprechen (MÜLLER 1955). Ein Grund für die Schwankungen des Mitoseindex könnte in der Verschiedenheit der Ausgangstumoren zu suchen sein; es wäre verständlich, daß ein Tumor mit vier Prozent Mitosen in der folgenden Passage andere Ergebnisse liefert, als ein solcher mit nur 0.5 %. Soweit eine Untersuchung aufeinanderfolgender Passagen möglich war, ließ sich diese Erwartung aber nicht bestätigen. Neben Tumoren, die in der folgenden Passage ihren Mitoseindex ungefähr beibehielten, trat in manchen Fällen eine deutliche Verschiebung ein, indem Tumoren mit nur sehr wenigen Mitosen nach Überimpfung einen starken Anstieg der Zellteilungen aufwiesen, durch die Transplantation eine Art von Verjüngung erfuhren, und umgekehrt. Die für den Mitoseindex bedeutsamen rhythmischen Tagesschwankungen können infolge der regelmäßig zur gleichen Tageszeit erfolgten Präparatherstellung als Fehlerquelle ausgeschlossen werden. Als Erklärung für die deutliche Streubreite bleibt schließlich nur die allgemeine Erkenntnis, daß physikalisch meßbares und biologisches Alter eben nicht identisch sind. Dies bedeutet im vorliegenden Fall, daß einzelne Tumoren nicht als repräsentativ für ihr jeweiliges Alter angesehen und mit anderen verglichen werden können; ein Querschnitt aus verschiedenen gleichaltrigen Tumoren aber kann sehr wohl die Charakteristika des betreffenden Wachstumsabschnitts vermitteln.

Eine empfindliche Beeinträchtigung erfährt die hypothetische Beziehung zwischen Überimpfbarkeit und Mitoserate bzw. der Häufigkeit nekrotischer Zellen auch bei der Untersuchung der Impfausbeute in der folgenden Passage. Während im Durchschnitt die Impfausbeute in den ersten drei bis fünf Tagen, also dann, wenn Mitoseindex und Zellzahl hoch, Nekrosen aber selten sind, eindeutig am besten ist und je nach Tumor und Tierart zwi-

schen 60—90 % erfolgreicher Transplantationen schwankt, ist dies bei Verfolgung einzelner Passagen nicht mehr feststellbar. Vergleicht man Mitoseindex, Zellzahl und Nekrosenhäufigkeit im Ausgangstumor bei 100 % igem Transplantationserfolg mit solchen, bei denen nur jedes dritte oder vierte Tier einen Tumor bekam, so ergeben sich keinerlei Regelmäßigkeiten. Scheinbar völlig willkürlich finden sich auf beiden Seiten Tumoren mit hohem und niedrigem Mitoseindex, sehr vielen und sehr wenigen Zellen; ebenso hat die Anzahl nekrotischer Zellen offenbar keinen Einfluß auf den Transplantatioserfolg. Immerhin erklärbar ist dabei die Unabhängigkeit des Impferfolges von der Häufigkeit nekrotischer Zellen, allerdings unter der Voraussetzung, daß noch virulente Tumorzellen vorhanden sind; diese finden durch die Verwertung der bei Nekrose freiwerdenden Bausteine ein gutes Medium für die zelleigene Synthese (WRBA 1960).

Aus all dem geht hervor, daß im allgemeinen eine Übereinstimmung besteht zwischen dem biologischen Verhalten des Tumor, wie es sich in Wachstum und Überimpfbarkeit ausdrückt, und morphologischen Kriterien dieses Wachstums, wie Zellgehalt und Teilungsfähigkeit. Wenn diese im Einzelfall fehlt, so liegt das zum Teil an der unterschiedlichen Tierresistenz, zum Teil sind Faktoren anzunehmen, welche die Virulenz des Tumor mitbestimmen, ohne sich morphologisch erkennen zu lassen. Außerdem ist unsicher, ob eine hohe Zellzahl bzw. Mitoserate im Sinne einer biologischen Wertigkeit überhaupt einer „besseren“ Vitalität entspricht. Schließlich sei darauf hingewiesen, daß ein Ausstrichpräparat immer nur einen Ausschnitt darstellt, von dem aus man nur mit Einschränkung auf den Gesamttumor schließen kann; sowohl die Zellzahl als auch die Mitoserate und die Häufigkeit nekrotischer Zellen sind nur als Relativwerte anzugeben.

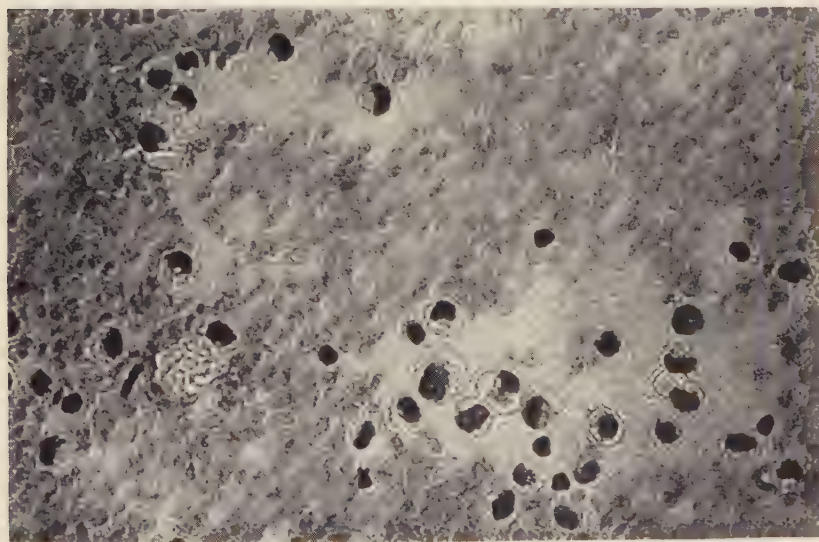
B) Bedeutung der Tumorregression

Verfolgt man die Entwicklung der untersuchten Aszites-Tumoren vom zweiten oder dritten Tag an, so fällt der im Gegensatz zur Ratte bis zum fünften Tag annähernd gleichbleibende Mitoseindex im WALKER-Aszites von Maus und Goldhamster auf. Man könnte daraus schließen, daß es sich um ein Gleichgewicht zwischen Abwehrkraft des Trägartiers und Tumorigenität handelt, das dann am sechsten bis siebten Tag eine Wendung zugunsten der Tierresistenz erkennen läßt. Dagegen spricht, daß bei der Ratte von Anfang an die Mitosen abnehmen und gerade dieses Tier fast immer am Tumor zugrunde geht, während Hamster und Maus in vielen Fällen überleben. Gegen die Vorstellung in der Regression des Tumor würde sich

der erfolgreiche Abwehrkampf des Trägartieres zu erkennen geben, ist auch die Tatsache anzuführen, daß Abnahme der Mitoserate und der Zellzahl sowie ein Anstieg nekrotischer Zellen die Regel ist, während der Tod des Trägartieres durch den Tumor auch bei Hamster und Maus nicht die Ausnahme darstellt. Allerdings bleibt die Frage offen, ob Abnahme der Mitosen und des Zellgehalts einerseits und Tumorrückbildung andererseits wesensähnlich sind.

Wie bereits erwähnt, vermitteln Ausstrichpräparate nur Ausschnitte der Entwicklung eines Tumors; da die Aszitesmenge mit zunehmendem Alter des Tumors größer wird, kann sich hinter einer relativen Abnahme der Mitoserate sehr wohl eine absolute Zunahme verbergen.

Die Lebensdauer der Tiere, soweit sie dem Tumor erliegen, beträgt unabhängig von Tierart und Tumor durchschnittlich sieben Tage. Man muß daher annehmen, daß die zu diesem Zeitpunkt deutlich erniedrigte Mitoserate — beim WALKER-Aszites von Ratte und Hamster sind am siebten Tag kaum noch Zellteilungen anzutreffen — für den Gesamttumor noch hoch genug ist, um ihm sein vernichtendes Wachstum zu ermöglichen.



*Abb. 41: Ausstrichpräparat eines acht Tage alten
WALKER-Aszites-Carzinom der Ratte*

In Anbetracht des hohen Anteils nekrotischer Zellen wäre als Todesursache eventuell auch eine Intoxikation des Tieres mit Stoffwechsel- und Zerfallsprodukten der Tumorzellen denkbar. Dagegen sprechen Befunde, daß Injektionen großer Mengen homogenisierter Tumorzellen von gesunden Tieren ohne weiteres vertragen werden (WRBA, persönliche Mitteilung); ob durch den Tumor und seine Stoffwechselprodukte bereits vorgeschädigte Tiere anders reagieren, bleibt allerdings offen.

Es ist natürlich unmöglich, aus dem Ausstrichpräparat zu beweisen, ob ein bestimmtes Tier an seinem Tumor zugrunde gegangen wäre; da es vorher getötet wurde, um den Tumor untersuchen zu können, ist auch eine Kontrolle nicht durchführbar. Somit bleiben für die Ursache der Tumorregression zwei gegensätzliche Erklärungen möglich: der Organismus bzw. seine Abwehrkraft bleibt siegreich und vernichtet den Tumor oder der Tumor tötet seinen Wirt. Die Frage, ob aus dem Ausstrichpräparat zu erkennen ist, welcher der beiden Verläufe eingetreten wäre, ist im allgemeinen zu verneinen; für Einzelfälle aber kann sie mit einiger Wahrscheinlichkeit bejaht werden. Letzteres ist vor allem dann möglich, wenn in der Aszitesflüssigkeit Erythrocyten und einige wenige, meist nekrotische Tumorzellen, vor allem aber Leukocyten anzutreffen sind; hier kann wohl mit einiger Sicherheit auf ein Überleben des Trägartiers geschlossen werden (Abb. 41). Tatsächlich war die Weiterverimpfung solcher Tumoren fast nie erfolgreich; hier täuschte das Aussehen des Tumor nur in sehr seltenen Fällen über seine tatsächlich vorhandene Vitalität.

C) Wertung einzelner Regressionserscheinungen

Bemerkenswert im Wachstumsverlauf ist das schon geschilderte Verhalten der Leukocyten. Es ist schwer zu entscheiden, ob es sich dabei lediglich um die Erfüllung einer Aufräumfunktion oder um einen aktiven Angriff der Blutzellen auf lebende Tumorzellen handelt. Gegen die erstere Vermutung spricht, daß die beschriebenen Rosetten nie bei eindeutig nekrotischen Tumorzellen anzutreffen waren. Da Leuko- und Lymphocyten in dieser typischen Formation erst ab dem sechsten Wachstumstag auftreten, ist eine immunologische Abwehrreaktion immerhin denkbar. Die zeitlichen Verhältnisse stimmen mit Befunden überein, daß Immunisierung gegen WAL-KER-Aszites-Tumoren mit einem sehr wenig virulenten Stamm sechs Tage nach der Beimpfung eintrat; Nachimpfung mit einem virulenten Stamm bis zum fünften Tag führte noch zum Geschwulstwachstum (WRBA und RABES).

Zur Frage der Funktion dieser Granulo- und Lymphocyten sind Befunde von WEAVER u. a. von Interesse; sie untersuchten den Mechanismus der Zerstörung implantierter Gewebe im Wirtsorganismus mit Hilfe von Diffusionskammern (WAEVER u. a. 1955). Unter den gefundenen Ergebnissen scheinen im Hinblick auf die vorliegende Untersuchung vor allem jene Befunde von Bedeutung, die besagen, daß gegen das betreffende Gewebe immunisierte Lymphocyten für das Absterben der implantierten Zellen verantwortlich sind und der Zelltod erst nach Kontaktaufnahme der Lymphocyten mit diesen Zellen eintrat. Beim Tod der implantierten Zellen gingen auch die Lymphocyten zugrunde, wobei Stoffe frei wurden, welche in der Umgebung liegende Zellen abtöteten, ohne daß diese direkten Kontakt mit Lymphocyten hatten. Ob diese Befunde mit den bei den Aszites-Tumoren beschriebenen in Parallele gesetzt werden können, ist fraglich, da Tumorzellnekrosen häufig auftreten, Lymphocyten im Kontakt mit Tumorzellen aber vergleichsweise selten sind. Sicher sind bei weitem nicht alle nekrotischen Tumorzellen durch aktive Abwehrleistung des Trägartieres entstanden; eine mangelnde Anpassungsfähigkeit des Stoffwechsels der Tumorzellen, an die ja gerade bei Heterotransplantation hohe Anforderungen gestellt werden, kann ebenfalls zum Zelltod führen. So scheint die mit zunehmendem Alter der Tumoren häufiger auftretende Vakuolisierung des Cytoplasmas einen katabiotischen Vorgang im Sinne der vakuoligen Degeneration darzustellen. Da unter den Ursachen der vakuoligen Degeneration Sauerstoffmangel im Vordergrund steht, kann man sich sehr wohl vorstellen, daß dieser auch für die in Aszites-Zellen auftretenden Vakuolen verantwortlich ist und auf diese Weise zum Zelltod führen kann. Ob die siegelringähnlichen Zellen ein fortgeschrittenes Stadium dieses Degenerationsvorgangs darstellen und somit der von FISCHER-WASELS beschriebenen blasigen Entartung entsprechen, kann nur erwogen werden; da Zwischenstadien nur äußerst selten anzutreffen waren und außerdem die für dieses Stadium eigentlich typische Pyknose des Zellkerns nicht beobachtet wurde, scheint es allerdings wenig wahrscheinlich.

D) Vom Trägartier bestimmte Charakteristika der Aszites-Tumoren

Da diese Untersuchungen an zwei Tumoren durchgeführt wurden, die auf den gleichen Trägartierarten, nämlich Ratte und Hamster, wachsen, bietet sich ein Vergleich der Ergebnisse beider Tumoren an; die entsprechenden Befunde sind in Tabelle 9 zusammengefaßt. Dabei zeigen manche Ergebnisse, obwohl von verschiedenen Tumoren gewonnen, eine überraschende Über-

einstimmung. Für die Ausbildung dieser offensichtlich tumorunabhängigen, durch die jeweilige Tierart bestimmten Eigentümlichkeiten, sind zwei Mechanismen vorstellbar. Ein an sich genau definierter Tumor besteht aus einer sehr heterogenen Zellpopulation. Transplantation, noch dazu auf eine andere Tierart, führt dazu, daß aus diesem Zellgemisch diejenigen Zellen ausgewählt werden, welche unter derart veränderten Bedingungen wachsen, das heißt, es findet eine Selektionierung statt (WRBA und RABES 1963). Es ist durchaus möglich, daß die so ausgewählten Zellen gemeinsame Eigenschaften aufweisen, die sie in Form und Verhalten von der Masse der Zellen des Ausgangstumor unterscheidet. Neben diesen biologischen Filtermechanismus (LETTRÉ) gibt es noch eine zweite Entstehungsmöglichkeit; erfolgt die Selektion durch die besonderen Bedingungen des Peritonealraums, so ist auch ein aktiverer Einfluß des Trägartiers auf die implantierten Zellen möglich: durch Induktion bestimmter Eigenschaften könnten Wandlungen an den Tumorzellen hervorgerufen werden, die ebenfalls biologisch und morphologisch erkennbar werden. Welcher der beiden Mechanismen einer bestimmten Eigentümlichkeit zugrunde liegt, ist wohl nur selten zu entscheiden; fest steht jedenfalls, daß für bestimmte Eigenschaften der Aszites-Tumoren das Trägartier und nicht der Tumor verantwortlich ist. Das gilt vornehmlich für Zellzahl, mehrkernige Zellen und multipolare Mitosen; sowohl beim WALKER-Tumor-Aszites als auch beim Hepatom waren die Werte bei der Ratte durchwegs höher als beim Hamster. Daß der WALKER-Tumor-Aszites auf der Maus chylös, auf Ratten und Goldhamstern aber ebenso wie das Hepatom hämorrhagisch wächst, stimmt mit Befunden bei anderen Aszites-Tumoren überein (WRBA und RIPOLL-GÓMEZ 1960), läßt also eindeutig auf die Einflußnahme der Trägartierart schließen.

Sowohl der WALKER-Tumor-Aszites als auch das Aszites-Hepatom des Goldhamsters enthalten nur halb so viele Zellen wie die gleichen Tumoren der Ratte. Da sich in beiden Fällen der Hamster-Tumor direkt von dem der Ratte ableitet, ist die Verminderung der Zellzahl nach Überimpfung — sie tritt bei der Überimpfung auf die Maus nicht ein — als durch das Trägartier bedingte Eigentümlichkeit zu werten. Da die Mitoserate bei Ratte und Hamster praktisch gleich groß ist, kann die Abnahme des Zellgehalts nur auf einer stärkeren Vernichtung von Tumorzellen im Peritonealraum des Hamsters beruhen. Tatsächlich finden sich in den Tumoren des Hamsters beträchtlich mehr nekrotische Zellen als im Aszites von Ratte und Maus. Selbst wenn dieser Befund die Verminderung der Zellzahl ausreichend erklären könnte, so wird die Frage nach den Ursachen dieses Phänomens nur

um eine Stufe verschoben, denn nun interessiert der Grund für das gehäufte Auftreten nekrotischer Zellen. Sicher dürfte dieser zum Teil darin zu suchen sein, daß der Peritonealraum des Hamsters für die untersuchten von der Ratte stammenden Aszites-Tumoren ein viel weniger günstiges Milieu darstellt und somit nur relativ wenigen Zellen ein Überleben und Weiterwachsen ermöglicht.

Ebenso deutlich vermehrt wie multipolare Mitosen bei der Ratte sind mehrkernige Zellen im WALKER-Aszites-Carzinom der Maus. Eine der möglichen Ursachen für das gehäufte Auftreten mehrkerniger Zellen in Aszites-Tumoren ist die Überalterung des Tumor (WRBA und RIPOLL-GÓMEZ 1960); mit dieser Erklärung stimmt das eindeutige Ansteigen mehrkerniger Zellen im Laufe des Tumorwachstums bei der Maus überein. In bezug auf den Entstehungsmechanismus wäre in erster Linie an amitotische Kernteilungen zu denken, da bei diesen bekanntlich eine Durchschnürung des Cytoplasmas nur sehr verzögert oder gar nicht erfolgt. Da gerade in den Tumorzellen der Maus hantelförmige Kerne mit zum Teil sehr tiefgehenden Einschnürungen auftreten, ist dieser Mechanismus gut vorstellbar. Hinzu kommt, daß Kernpolymorphismus, wie er ebenfalls vor allem für die Tumorzellen im Aszites der Maus charakteristisch ist, nach GRUNDMANN „eindeutig zur amitotischen Kernteilung gehört“ (GRUNDMANN 1964). Damit ist allerdings nur etwas über den Weg der Entstehung mehrkerniger Zellen, nichts aber über die Ursache ihres gehäuften Vorkommens im Aszites der Maus ausgesagt. Die nach den vorliegenden Befunden einzig mögliche Erklärung ist, daß das Wachstum des WALKER-Aszites-Carzinom der Maus längere Zeit zu verfolgen ist und gerade vom sechsten Tag an mehrkernige Zellen besonders häufig vorkommen, während die Tumoren von Ratte und Hamster zu diesem Zeitpunkt bereits starke Rückbildungsercheinungen aufweisen. Danach wäre die Häufung mehrkerniger Zellen bei der Maus nicht als artspezifische Eigentümlichkeit aufzufassen, sondern als rein zeitlich bedingte Erscheinung, die sich in jedem Tier ereignen könnte, sobald dieses dem Tumor ein längeres Wachstum ermöglicht. Dagegen spricht, daß im Aszites-Hepatoma der Ratte in den älteren Tumoren kein Anstieg der mehrkernigen Zellen zu verzeichnen ist; inwieweit diese Tatsache allerdings tumorabhängig ist, bleibt offen. Die durch das Auftreten kleiner Nebenkerne entstehenden mehrkernigen Zellen dürften auf Mitosestörungen, vor allem auf Chromosomenabsprengung oder multizentrische Teilungen mit ungleicher Verteilung der Tochterchromosomen zurückzuführen sein. Untersuchungen an lebenden Zellen ergaben, daß abgesprengte Chromosomen in der Mehrzahl der Fälle doch noch in die Metaphasenplatte

einwandern („temporäre Polchromosomen“, SIEBS 1960) und sich dann normal teilen; bleibt dieses nachträgliche Einwandern aus, so kommt es entweder zum Zelltod, zur Auflösung des Chromosoms oder zur Entstehung eben dieser sogenannten Mikrokerne. Eine weitere Entstehungsmöglichkeit kleiner Nebenkerne wäre die Abschnürung kleiner Kernknospen.

Verglichen mit den tumorunabhängig übereinstimmenden Werten bei Hamster und Maus ist der Anstieg multipolarer Mitosen bei der Ratte auf das fünf- bzw. zweifache im WALKER-Aszites und im Aszites-Hepatom doch sehr auffällig. Die Entstehung multipolarer Mitosen ist auf zwei Wegen möglich; einmal könnte eine pathologische Mehrfachteilung der Centriolen die Ursache sein, zum anderen eine unterdrückte oder verzögerte Kernteilung bei normaler Teilung der Centriolen. TIMONEN und THERMAN stellten beim Vergleich der Dauer von Meta- und Prophase fest, daß die Häufigkeit multipolarer Mitosen bei länger dauernder Metaphase zunimmt (TIMONEN und THERMAN 1950). Sie erklärten diese und andere Störungen der Mitose mit einer Frühzeitigkeit („precocity“) des Spindelmechanismus; das bedeutet, die Ausbildung des Spindelmechanismus läßt die sonst übliche zeitliche Koordinierung mit Reduplikation und Teilung der Chromosomen vermissen. Da sich die relative Dauer der einzelnen Mitosestadien aus dem Verhältnis der Häufigkeit ihres Vorkommens zu erkennen gibt, kann man aus dem Verhältnis der gefundenen Metaphasen zu den Prophasen, dem sogenannten Prophasen-Index, auf die relative Dauer der Metaphase schließen. Dieser Index, der in normalem Gewebe bekanntlich ungefähr eins beträgt, bei malignen Tumoren aber größer ist, müßte demnach bei den hier untersuchten Rattentumoren höher liegen als bei Tumoren des Hamsters und der Maus. Daß dies nicht zutrifft, zeigen die Tabellen 6 bzw. 8; ohne signifikante Unterschiede schwankt der Prophasen-Index zwischen zwei und drei. Daraus geht hervor, daß die Metaphase zwei- bis dreimal solange dauert wie die Prophase; dies erklärt zwar das Auftreten multipolarer Mitosen, ihre größere Häufigkeit bei der Ratte macht es nicht verständlich. Auch bei einzelnen Passagen mit besonders vielen multipolaren Mitosen war es nicht möglich, eine stärkere Verschiebung des Prophasen-Index zugunsten der Metaphase festzustellen. Da nach der relativen Metaphasendauer bei allen Tierarten ein etwa gleich hoher Anteil multizentrischer Teilungen zu erwarten wäre, könnte man auch an eine gewisse Unterdrückung dieser pathologischen Mitose bei Maus und Hamster denken. Hierzu sei nochmals erwähnt, daß sowohl das WALKER-Aszites-Carzinom als auch das ZAJDELA-Aszites-Hepatom ursprüngliche Rattentumoren sind; es ist daher vorstellbar, daß die Ratte den besten Nährboden für diese

Tumoren darstellt und somit auch stark pathologischen Teilungsformen die Ausbildung und das Weiterleben ermöglicht.

Trotz dieser zum Teil eindeutigen Unterschiede im Aussehen der Aszites-Tumoren bei verschiedenen Trägartierarten, ist es im Einzelfall nicht möglich, einen Tumor nach seiner Morphologie einer bestimmten Tierart zuzuordnen, da sich diese Eigentümlichkeiten nur aus einer Vielzahl untersuchter Passagen ergeben.

Der Frage, ob den bei verschiedenen Tierarten auftretenden morphologischen Veränderungen entsprechende genetische zugrunde liegen, wurde in dieser Untersuchung nicht nachgegangen; für eine andere Unterlinie des WALKER-Aszites konnte sie ebenso wie für das YOSHIDA-Sarkom durch Rückverimpfung auf die Ausgangstierart verneint werden, da sich alle eingetretenen Veränderungen zurückbildeten (WRBA und RIPOLL-GÓMEZ 1960). Ebenso ergaben cytogenetische Untersuchungen der hier beschriebenen Tumoren in bezug auf die Stammlinie und die Morphologie der Markierungschromosomen bislang keine besonderen Unterschiede zwischen den einzelnen Trägertieren (WRBA, EICKE u. a. 1964). Diese Unempfindlichkeit gegen die verschiedenartigen Einflüsse kann wohl als Beweis für die Autonomie des Tumorwachstums angesehen werden.

ZUSAMMENFASSUNG:

Morphologische Untersuchungen über Cytologie und Entwicklung heterolog wachsender Impfgeschwülste, durchgeführt am WALKER-Aszites-Carzinom und am ZAJDELA-Aszites-Hepatom erbrachten folgende Ergebnisse:

1. Die Häufigkeit der Mitosen nimmt vom dritten Tag, beim WALKER-Aszites von Maus und Goldhamster erst vom fünften Tag an kontinuierlich ab. Während im WALKER-Aszites der Maus bis zum zehnten Tag, im Aszites-Hepatom der Ratte sogar bis zum 23. Tag nach Implantation Mitosen vorkommen, fehlen sie bis auf seltene Ausnahmen in den übrigen Tumoren vom achten Tag an völlig.
2. Der Zellgehalt pro mm³ nimmt ähnlich wie die Mitosen im Laufe des Tumorstadiums ab; nur im WALKER-Tumor-Aszites der Maus bleibt er in den ersten acht Tagen ziemlich gleich.
3. Mit Ausnahme des WALKER-Aszites-Carzinom der Ratte steigt die Häufigkeit nekrotischer Zellen mit zunehmendem Alter des Tumor an.
4. Vor allem in älteren Tumoren kommt es zu Degenerationserscheinungen der Zellen; im Vordergrund steht dabei eine Vakuolisierung des Cytoplasma.
5. Eine ebenfalls mit zunehmendem Alter stärker hervortretende Beteiligung der Granulo- und Lymphocyten an den Aszites-Zellen wurde beobachtet; dabei fiel nicht selten eine besondere, rosettenähnliche Anordnung von Leukocyten um Tumorzellen auf.
6. Als vom Tumor unabhängig und durch die jeweilige Trägartierart bestimmt erwiesen sich folgende Veränderungen:
 - a) im Gegensatz zum chylösen Aszites der Maus ist der von Ratte und Goldhamster beim WALKER-Aszites-Carzinom und Hepatom hämorrhagisch.
 - b) bei Überimpfung von WALKER-Tumor-Aszites oder Aszites-Hepatom von der Ratte auf Goldhamster kommt es zur Reduzierung der Zellzahl auf die Hälfte.
 - c) mehrkernige Zellen treten im WALKER-Aszites der Maus mehr als dreimal so oft auf, wie im Aszites der übrigen Tierarten.
 - d) in beiden Tumoren der Ratte, vor allem im WALKER-Aszites-Carzinom, ist eine besondere Häufung multipolarer Mitosen zu verzeichnen, während der Anteil dieser pathologischen Mitose bei Maus und Hamster gleich groß, aber deutlich niedriger als bei der Ratte ist.
7. Es ist unmöglich, vom Ausstrichpräparat her zu erkennen, von welcher Tierart der betreffende Tumor stammt.

LITERATUR

BAUER, K. H.

Das Krebsproblem, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963

DONTENWILL, W., M. ZAGEL u. U. MOHR

Beziehungen zwischen Zellzahl und Eiweißgehalt beim WALKER- und YOSHIDA-Aszites-Tumor, Z. Krebsforsch. 65, 1—4 (1962)

GRUNDMANN, E.

Allgemeine Cytologie, Stuttgart, 1964

GRAFFI, A. und H. BIELKA

Probleme der experimentellen Krebsforschung, Leipzig, 1959

LETTRE, H.

Some investigations on cell behaviour under various conditions. A review. Cancer Res. 12, 847—860 (1952)

LETTRE, H. und R. LETTRE

Einige Beobachtungen über die experimentelle Erzeugung multipolarer Mitosen Z. Krebsforsch. 60, 1—8 (1954)

MÜLLER, E.

Der Zelltod, Hdb. allg. Pathol., II/1, 613—679, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

ROMEIS, B.

Mikroskopische Technik, München, 1948

SCARPELLI, D. G. und E. v. HAAM

A study of mitosis in cervical epithelium during inflammation and cancerogenesis. Cancer Res. 17, 880—884 (1957)

SIEBS, W.

Mitoseablaufstörungen, Z. Zellforsch. 51, 497—544 (1960)

TIMONEN, S. und E. THERMAN

The changes in the mitotic mechanism of human cancer cells Cancer Res. 10, 431—439 (1950)

WEAVER, J. M., G. H. ALGIRE und R. T. PREHN

The growth of cells in vivo in diffusion chambers. II. The role of cells in the destruction of homografts in mice J. Nat. Cancer Inst. 15, 1737—1758 (1955)

WRBA, H.

Die Wirkung von Glucose auf die Aufnahme von hochmolekularen Partikeln durch Tumorzellen in vitro, Z. Krebsforsch. 63, 415—422 (1960)

WRBA, H. und H. RABES

Spontane und induzierte Wandlungen in Biologie und Wachstum von Geschwülsten, Z. Krebsforsch. 65, 316—324 (1963)

WRBA, H. und M. RIPOLL-GÓMEZ

Die cytologische Analyse des spontan heterotransplantablen Stammes MR—RM des WALKER-Tumors in Aszitesform, Z. Krebsforsch. 63, 439—446 (1960)

WRBA, H. und M. RIPOLL-GÓMEZ

Zur Biologie des heterolog wachsenden YOSHIDA-Sarkoms (Stamm MY—RY) Z. Krebsforsch. 63, 580—585 (1960)

WRBA, H., J. EICKE, M. L. MEINERS und A. EMMINGER

Cytogenetische Untersuchungen an einem heterotransplantablen Aszites-Hepatom in vivo und im Explantat, Z. Krebsforsch. 66, 349—353 (1964)

WRBA, H., J. EICKE und M. L. MEINERS

Veränderungen im Chromosomensatz heterolog wachsender Tumoren Z. Krebsforsch. 66, 115—118 (1964)

YOSHIDA, T.

Studien über das Aszites-Hepatom. Zugleich ein Beitrag zum Begriff der cellulären Autonomie im Wachstum der malignen Geschwulst einerseits und der Individualität der einzelnen Geschwulst andererseits Virchows Arch. path. Anat. 330, 85—105 (1957)

ZOLLINGER, H. U.

Phasenmikroskopische Beobachtungen über den Zelltod Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 11, 276—282 (1948)

*Meinem Doktorvater, Herrn Professor Wrba
danke ich für die Überlassung des Themas
und manche Anregung bei der Ausführung der Arbeit*

LEBENS LAUF

4. März 1939 geboren in Straubing als erstes Kind des Buchhändlers
Karl Pielsticker und seiner Frau Anneliese geb. Buchner
- 1945—1949 Volksschule in Straubing
- 1949—1958 Ludwigs-Oberrealschule in Straubing
- 1958/59—1959 Studium der Philosophie und Kunstgeschichte an der
Universität Würzburg
- 1959/60—1960 Doppelstudium Philosophie und Medizin an der
Universität Würzburg
- August 1960 Naturwissenschaftliche Vorprüfung in Würzburg
- 1960/61—1965 Studium der Medizin an der Universität München
- Februar 1962 Ärztliche Vorprüfung in München
- Januar 1963 Beginn der Doktorarbeit am Pathologischen Institut
der Universität München unter Anleitung von Prof.
Wrba
13. September 1963 Eheschließung mit cand. med. Renate Hirschvogel
- August 1965 Abschluß des Medizinstudiums nach elf Semestern mit
dem Staatsexamen
1. September 1965 Medizinalassistent am Institut für experimentelle
Pathologie des Deutschen Krebsforschungszentrums

